



TITLE:

血液病臨床データ解析のための数
理工学的手法の開発(
Dissertation_全文)

AUTHOR(S):

宇山, 親雄

CITATION:

宇山, 親雄. 血液病臨床データ解析のための数理工学的手法の開発. 京都大学, 1984, 工学博士

ISSUE DATE:

1984-01-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r5184>

RIGHT:

血液病臨床データ解析のための
数理工学的手法の開発

1982年6月

宇 山 親 雄

血液病臨床データ解析のための 数理工学的手法の開発

宇山親雄

DOC
1983
20
電気系

目 次

第1篇 赤血球崩壊における脾依存度指標	1
第1章 はじめに	1
第2章 測定方法と測定データ	6
2・1 測定方法	6
2・2 測定データ	6
第3章 血球崩壊における脾依存度の計量	10
3・1 相関分析による先天性球状赤血球症と 自己免疫性溶血性貧血の特徴抽出	10
3・1・1 単純相関係数による考察	10
3・1・2 変量の変換——第5変量	13
3・2 線形判別関数	13
3・3 ベイズの判別関数	16
第4章 血球崩壊依存度指標とその適用結果	18
第5章 判別の方法ならびに得られた結果の検討	29
第6章 まとめと今後の課題	32
第2篇 血小板数調節モデルとその周期性血小板 減少症への適用	34
第7章 血小板と周期性血小板減少症	36
7・1 血小板の生産と機能	36
7・2 血小板の脱血時および輸血時における 血小板数の動特性	38

7・3	特発性血小板減少性紫斑病と周期性血小板減少性紫斑病	42
第8章	血小板の崩壊過程	45
8・1	マル4ヒットモデル(衝撃モデル)	45
8・2	末梢血血小板数の変動を表す方程式	49
8・3	血小板生存曲線	51
第9章	血小板数調節モデル	59
9・1	血小板数調節モデル	59
9・2	モデルの特性—正常値—	63
9・3	モデルの特性—最大値—	65
9・4	モデルの特性—最小値—	68
9・5	モデルの特性—最大勾配—	72
第10章	血小板数振動要因の推定	76
10・1	周期性血小板減少症例の血小板数なら びに血小板生存曲線	76
10・2	血小板崩壊率の周期的亢進	78
10・3	血小板崩壊率の周期的亢進と血小板数 調節モデルの応答	86
10・4	周期性血小板減少症の病因の推定	99
第11章	考察	108
まとめ		113
文献		115

第1篇 赤血球崩壊における 脾依存度指標

第1章 はじめに

本篇では、二つの病因論的には異なるが、現象的には時として類似するいくつかの変量で表わされる症候群から、多変量解析法を応用して両者を弁別するに有効な指標を抽出し、治療方法に役立てる手段を検討した。

対象とした疾患群は、先天性球状赤血球症群と後天性自己免疫性溶血性貧血群である。

先天性球状赤血球症 (hereditary spherocytosis 以下HSと略す) は遺伝的に規定された欠陥をもった赤血球が患者の体内で産生され、その成因的欠陥のゆえに血球は球状を呈し、脾臓において選択的かつ早期に破壊される。したがって脾臓摘出がその治療手段として最も有効な疾患である。

一方、後天性自己免疫性溶血性貧血 (auto immune hemolytic anemia 以下AH Aと略す) は既知または未知の誘因によって生体内に自己免疫機序が成立し、自己の赤血球に対して産生された自己抗体によって赤血球

は早期に破壊されるが、破壊場所は肝、脾、骨髓あるいは末梢循環系内など症例ごとに異なり、そのうち脾臓が関与する割合が高い例ほど、脾臓摘出は高い確率で治療効果をおさめるとされている。したがって赤血球の破壊場所を知ることが、摘脾の有効性を予知し、治療方針を選択する上に重要である。そのための検査方法として、 ^{51}Cr 標識赤血球を投与し、肝、脾、骨髓などの臓器部放射能を体外から計測する手段が用いられているが^{3~6)}、この方法自体半定量的要素も含まれていることもあって、有効性の予知に関してはなお確実性に欠けるとする意見⁷⁾もある。

本研究ではこの半定量的要素を補充するだけでなく、赤血球の破壊速度、臓器放射能計測値、脾の腫大度等に関する5変量に基づき、多変量解析法を応用して赤血球破壊に関する脾依存度を求めた。この場合外的指標として、摘脾の有効性または無効性を手術の遠隔成績から得ることは、われわれの症例では前述の従来の方法における予知の不確実性もあって摘脾施行は積極的でなく、したがって統計処理に耐えるだけの摘脾術施行例、とくにその無効(不成功)例の数に欠しいため、手術成績をもってすることはできない。しかしながら、HS群が示すパターンを赤血球破壊に関する脾依存度の100%指標とし、これを絶対尺度として用い、AHA例の赤血球破壊の脾依存度を判断することを

試みた。

まずこの目的のための判別関数を構成した。線形判別式の理論を用いて変数の重要さの順序を求め、同時にHSに近いAHAの症例を求めた。これはAHA症例の中でいくつかの症例がHS症と判定されることを期待し、判別関数理論の誤判別の範疇に属する症例を積極的にとりあげようとする考え方である。

さらに、線形判別式は、この問題では誤差を生ずるおそれも考えられるので、誤差が最も少なくなると見られるベイズの方法も適用し、両方法の判別結果を比較検討した。また判別の導出に利用しなかった症例を本方法に適用しその有効性を検討した。

第2章 測定方法と測定データ

2・1 測定方法

RI (radioisotope) トレーサとして ^{51}Cr を用い、これを自己産性赤血球および障害血球に標識し、循環血液中に注入した。

検査方法は次のとおりである。まず標識した自己産生血球を肘静脈より静かにかつ速やかに注入した。その直後から被験者の脾臓および肝臓部の放射能を体表面より持続的に測定した。測定時間は脾臓部の放射能がほぼ一定になるまでの30分ないし60分である。同時に他側肘静脈より脾臓部の放射能集積状態に応じて頻回採血しその放射能を測定した。

血液試料の放射能が一定におちついた時刻を0とし、その時の放射能を100%とした。その後2ないし5週間にわたり2, 3日間隔で採血し、その放射能を測定し、同時に脾臓、心臓そして肝臓の体表面からの放射能を測定した。体表面計測は、脾臓では左側面より、肝臓では右側面よりそして心臓では正面より測定した。

2・2 測定データ

i) 血球崩壊係数 λ : 時刻 0 より 2、3 日間隔で採血し、測定した赤血球放射能を経時グラフに表わし、これを指数関数の和 $Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ ($A, B, \alpha, \beta \geq 0$) で近似した。そしてその関数の時刻 0 における崩壊係数 $\lambda = A\alpha + B\beta$ をグラフより求めた。単位は $(\text{日})^{-1}$ で、物理的放射能減衰は補正した。

ii) 脾臓における RI 蓄積率 $\Delta(S_p/H)$: 脾臓における赤血球崩壊の割合を表わす指標として、脾臓における RI 蓄積率を採用した。時刻 t における体循環全体の赤血球量を示す指標として心臓における放射能 $H(t)$ を用いた。同様に脾臓におけるその値を $S_p(t)$ とすると、脾臓における RI 蓄積率は次式で定義できる。

$$\Delta\left(\frac{S_p}{H}\right) = \frac{S_p(T_{1/2})}{H(T_{1/2})} - \frac{S_p(0)}{H(0)} \quad (2.1)$$

ここに $T_{1/2}$ は血液中の放射能が半分になるまでの日数である。いま脾臓の放射能を、循環血液の放射能と血液崩壊により蓄積した放射能に分け、前者を $S_p(t)_{\text{circ}}$ とし後者を $S_p(t)_{\text{des}}$ とすると、脾臓の放射能 $S_p(t)$ は次式で表わされる。

$$S_p(t) = S_p(t)_{\text{circ}} + S_p(t)_{\text{des}} \quad (2.2)$$

この式を前式に代入し、 $S_p(0)_{\text{des}} = 0$ 、および脾臓への血液循環の割合が時間と無関係に一定ということを考慮す

れば、 $S_p(T_{1/2})_{\text{circ}}/H(T_{1/2}) = S_p(0)/H(0)$ となり次式を得る。

$$\Delta\left(\frac{S_p}{H}\right) = \frac{S_p(T_{1/2})_{\text{des}}}{H(T_{1/2})} \quad (2.3)$$

iii) 肝臓における R I 蓄積率 $\Delta(Liv/H)$: 脾臓以外の代表的な血球崩壊の場として肝臓を選んだ。ii) と同様に肝臓における R I 蓄積率を次のように定義する。

$$\Delta\left(\frac{Liv}{H}\right) = \frac{Liv(T_{1/2})}{H(T_{1/2})} - \frac{Liv(0)}{H(0)} \quad (2.4)$$

ここに $Liv(t)$ は肝臓における時刻 t の放射能値を表わす。

iv) 脾臓体積指数 SV : 血球崩壊の結果、脾臓の増大が見られることがあるので、脾体積も血球崩壊の指標とみなされる。直交する 2 方向、すなわち左側面および正面または背面より脾シンチスキャンして得られた脾影像の面積と 2 像の共通軸を求める。この 2 面積の積を共通軸の長さで割った値を近似的な脾体積と考え、これを体重で割った値を脾体積指数 $SV [cm^3/Kg]$ とした。

なお、本論文では、赤血球崩壊の脾依存度指標を求めるために、HS 症 32 例および AHA 症 18 例を用いた。これを指標データとよぶ。さらに得られた指標の有効性を調べるために HS 症 15 例ならびに AHA 症 16 例を用いた。これを試験データとよぶ。前者の AHA 症にはアルファベット順に α から γ までの符号を付け、後者の AHA 症には 1 から

ら15までの番号をつけた。

第3章 血球崩壊における 脾依存度の計量

3・1 相関分析によるHSと

AHAの特徴抽出

3・1・1 単純相関係数による考察

以下の記述のために次の記号を使う。

n : 例数

X_j : 測定変量ベクトル ($j = 1, 2, \dots, n$)

X_{ij} : X_j の各要素 ($i = 1, 2, \dots, m$)

第3・1表にHSおよびAHA症の各相関行列を示した。まずこの相関行列が有意かどうかを検討しなければならない。第3・2表にそのための指標⁸⁾を与えた。それぞれの相関係数がこの表の値を越している時、無相関になる率は1%あるいは5%となることを示している。さてHS群中ではそれぞれの変量間に有意な相関があるのに対し、AHA群中では $\Delta(Liv/H)$ と $\Delta Sp/\Delta Liv$ との相関を除いては有意な相関があるとはいえない。なお

$\Delta Sp/\Delta Liv$ を第5変量として選んだ理由は次節でのべる。

HSとAHAとを区別する特徴としてまず入とSVとの相関係数の著しい違いがあげられる。すなわちHSでは、

第3・1表 先天性球状赤血球症群および後天性自己免疫性貧血群の相関行列

表中——線を引いた相関係数は、危険率5%で相関がない、と見なせる値であることを示す。

	hereditary spherocytosis (HS)				
	λ	$\Delta(\text{Sp}/\text{H})$	$\Delta(\text{Liv}/\text{H})$	SV	$\Delta\text{Sp}/\Delta\text{Liv}$
λ	1.0	-0.402	-0.431	0.777	<u>0.157</u>
$\Delta(\text{Sp}/\text{H})$	-0.402	1.0	0.792	-0.558	<u>-0.190</u>
$\Delta(\text{Liv}/\text{H})$	-0.431	0.792	1.0	-0.461	-0.684
SV	0.777	-0.558	-0.461	1.0	<u>0.094</u>
$\Delta\text{Sp}/\Delta\text{Liv}$	<u>0.157</u>	<u>-0.190</u>	-0.684	<u>0.094</u>	1.0

	autoimmune hemolytic anemia (AHA)				
	λ	$\Delta(\text{Sp}/\text{H})$	$\Delta(\text{Liv}/\text{H})$	SV	$\Delta\text{Sp}/\Delta\text{Liv}$
λ	1.0	<u>-0.201</u>	<u>0.045</u>	<u>0.108</u>	<u>-0.188</u>
$\Delta(\text{Sp}/\text{H})$	<u>-0.201</u>	1.0	<u>0.416</u>	<u>-0.249</u>	0.481
$\Delta(\text{Liv}/\text{H})$	<u>0.045</u>	<u>0.416</u>	1.0	<u>-0.338</u>	-0.515
SV	<u>0.108</u>	<u>-0.249</u>	<u>-0.338</u>	1.0	<u>0.049</u>
$\Delta\text{Sp}/\Delta\text{Liv}$	<u>-0.188</u>	0.481	-0.515	<u>0.049</u>	1.0

その値が0.777で、いいかえれば血球の崩壊率が高ければ血球の崩壊がほとんど脾臓で起こりそれだけ脾臓の負担が大きく、脾の病的腫大をもたらすことを示している。他方、AHAではそれは0.108でほとんど無相関で血球の

第3・2表 相関係数が有意であるための値

各疾患群で絶対値が表中の数値以下の相関係数値を示す変数間にはそれぞれの危険率で、相関がないとみなせる。

	5%	1%
HS	0.349	0.449
AHA	0.468	0.590

崩壊が脾に限定されないことを示すものと考えられる。

第二に $\Delta(Sp/H)$ と SV との相関係数についてみると、 RI の体外排出が無視できると仮定するなら、血中の RI 減少分が、 HS の場合脾にたくわえられるはずである。しかしこの係数をみると -0.558 である。これは、 SV すなわち脾が大きくなるほどシンチレーションカウンタの視野で脾がおおいきれないことを示している。すなわち $\Delta(Sp/H)$ の値には計測器の検出範囲と脾容積との相対関係がかなり含まれている。

$\Delta(Sp/H)$ と $\Delta(Liv/H)$ との間には HS では有意な相関があるのに対し、 AHA では低い。これは $\Delta(Liv/H)$ の測定に際し、脾が肝を隔て後方に位置し、かつ HS の場合血球の崩壊が脾に限定されることからバックグラウンドとしての脾の放射能の影響が現われ、 $\Delta(Sp/H)$ と $\Delta(Liv/H)$ の相関が高く、 AHA では逆に血球の崩壊が

脾に限られないために相関が低いと考えられる。

3・1・2 変量の変換 — 第5変量

上に述べた誤差の影響を除くため $\Delta(Sp/H)$ と $\Delta(Liv/H)$ の比 $\Delta Sp/\Delta Liv$ について考える。これは脾における崩壊量と、脾以外における血球崩壊の場の代表としての肝における崩壊量の比をとることにより、第一次近似としての脾依存度指数と定義することの意味する。とくに $\Delta Sp/\Delta Liv$ と SV とはほとんど無相関なので、シンチレーションカウンタの視野の影響はさほど大きくないと考えられる。

$\Delta Sp/\Delta Liv$ の値の HS での平均値は 5.10, 標準偏差 1.52, 同様に AHA では 3.22 と 1.32 で、この変量だけから脾依存度指標とすることは困難である。そこで多変量を考慮に入れた。判別関数について以下に検討する。

3・2 線形判別関数

上記の目的のために線形判別関数法とベイズ法の2方式を検討した。線形判別関数を適用するためには、2群の分散共分散行列が等しいことが前提条件になる。しかし疾患を対象とした群間でこの前提条件が満たされることは稀である。またこの前提条件が満たされない場合に線形判別関数を構成し、有意義な結果を得ることも少ない^{12~14)}。

また解析がし易いので種々の評価法も開発されていて便利である。ここではわれわれが用いた方法を紹介する。

判別すべき二つの群があってそれぞれの分散共分散行列が等しく、平均値が異なり、さらに両群の生起確率も等しいと仮定すると、両群を判別する式は次のように与えられる。

$$\hat{Y} = 2X^t \Sigma^{-1} (m_1 - m_2) - (m_1 + m_2) \Sigma^{-1} (m_1 - m_2) \quad (3.1)$$

ここに X^t は観測ベクトル、 Σ^{-1} は分散共分散逆行列、そして m_1 および m_2 はそれぞれの群の平均ベクトルを表わす。

他方重回帰式を求めることにより、式(3.1)の係数に比例関係にある係数をもった式が求められることが知られている¹⁵⁾。したがって(3.1)は重回帰式とみなしてよい。

次に重回帰式と測定変量との関係を調べるための指標として残差分散と呼ばれる量を使うので、これについて説明する。

いま第1群には判別値として Y_{10} を、第2群には Y_{20} を割り当てるとする。そして平均値 $\bar{Y} = 0$ とするため、 $Y_{10} = N_2 / (N_1 + N_2)$ 、 $Y_{20} = -N_1 / (N_1 + N_2)$ 、(N_1 , N_2 はそれぞれ第1群、第2群の標本数)とする。この時判別関数 $\hat{Y} \geq 0$ なら第1群、 $\hat{Y} < 0$ なら第2群に属する。

さてここで残差平方和 EV を定義する。

$$EV = \sum_{\text{群1}} (\hat{Y}_{1i} - Y_{10})^2 + \sum_{\text{群2}} (\hat{Y}_{2i} - Y_{20})^2 \quad (3.2)$$

右辺第1項は第1群についての総和であり、第2項は第2群についての総和を意味する。この EV は変数の数が多くなれば小さくなる性質をもっている。

いま m 個の観測変数があつて、その判別関数が求められたとする。この時それぞれの変数が判別にどれほど寄与しているかを知ることは、変数の重要さを知る上で興味あることである。これを知るために次の量を求める。 m 個の変数による判別関数から求められた残差平方和を EV_m とする。一方 m 組の $(m-1)$ 変数の判別関数を求め、それぞれの判別関数の残差平方和を EV_{m-1}^p ($p=1, 2, \dots, m$) とする。次に、 $(EV_{m-1}^p - EV_m)$ が大きな値をとる第 p 変数を順に並べれば、その順序が判別関数に寄与する重要さの順を与え、 $(EV_{m-1}^p - EV_m)$ の値がその程度を表わすと考えるのが妥当である。なぜなら、

$(EV_{m-1}^p - EV_m)$ の値が大きいほど、第 p 変数が判別関数の残差平方和を小さくすることに寄与すると考えられるからである。

以上述べた方法は2群が同じ分散共分散行列をもつという前提があつた。この論文においては2群の分散共分散行列が等しいとする仮定は必ずしも成り立たないので誤判別

率が高くなることが予想される。しかし、ある変数が、残差平方和を少なくすることは、線形判別の誤差を少なくすることを意味するから、その変数が線形判別に寄与する程度についての情報は、そのまま利用できるものと考えられる。誤判別率を低くする方法については、次節のベイズの方法の項で述べる。

3・3 ベイズの判別関数⁶⁾

いまHS, AHAともにそれぞれの群内では変量ベクトルが m 次元の正規分布をすると仮定する。このときそれぞれの確率分布関数は次式で与えられる。

$$\text{HS: } p_{\text{HS}}(\mathcal{X}) = (2\pi)^{-m/2} |\Sigma_{\text{HS}}|^{-1/2} \exp \left\{ -(\mathcal{X} - m_{\text{HS}})^t \times \Sigma_{\text{HS}}^{-1} (\mathcal{X} - m_{\text{HS}}) / 2 \right\} \quad (3.3)$$

$$\text{AHA: } p_{\text{AHA}}(\mathcal{X}) = (2\pi)^{-m/2} |\Sigma_{\text{AHA}}|^{-1/2} \times \exp \left\{ -(\mathcal{X} - m_{\text{AHA}})^t \Sigma_{\text{AHA}}^{-1} (\mathcal{X} - m_{\text{AHA}}) / 2 \right\} \quad (3.4)$$

ここに Σ_{HS} , Σ_{AHA} はそれぞれHSおよびAHAの分散共分散行列を表わし、 m_{HS} , m_{AHA} はそれぞれの平均値ベクトルを表わす。またHSおよびAHA症例が起こる先験確率をそれぞれ $p(\text{HS})$ および $p(\text{AHA})$ とすれば、ある変量ベクトル \mathcal{X} を得たとき、次のように \mathcal{X} の群判別をする。すなわち、

$$F(X) = P(HS) \cdot P_{HS}(X) - P(AHA) \cdot P_{AHA}(X) \quad (3.5)$$

とし、 $F(X) \geq 0$ なら X は HS に属し、 $F(X) < 0$ なら AHA に属すと判定する。実際のデータを適用する際には、両群の生起確率が未知なので、どちらかの群に重みをつけない、すなわち両群の疾患が等確率で生起するとして、判別関数を次式で定義した。

$$g(X) = P_{HS}(X) / P_{AHA}(X) \quad (3.6)$$

これに (3.3), (3.4) 両式を代入し、適当な式の変形を施して、その結果をあらためて $g(X)$ とおきかえると、次式が得られる。

$$\begin{aligned} g(X) = & (X - m_{AHA})^t \Sigma_{AHA}^{-1} (X - m_{AHA}) \\ & - (X - m_{HS})^t \Sigma_{HS}^{-1} (X - m_{HS}) \\ & + \ln |\Sigma_{AHA}| - \ln |\Sigma_{HS}|, \quad (3.7) \end{aligned}$$

すなわち、この方法はある変量ベクトル X が症候確率空間において HS の中心 m_{HS} と AHA の中心 m_{AHA} のどちらに近いかにによる判定方法である。

第4章 血球崩壊脾依存度指標

とその適用結果

それぞれの群の各測定量が正規分布しているかどうかの検定は次のように行った。いまある群のある測定量の平均値を m とし、標準偏差を S とするとき、この測定量が正規分布をすると仮定すると次の区間にある標本数はそれぞれ等しくなる。

$$x < m - 0.6751 \cdot S$$

$$m - 0.6751 \cdot S \leq x < m$$

$$m \leq x < m + 0.6751 \cdot S$$

$$m + 0.6751 \cdot S \leq x$$

ここに x は測定量である。ここで測定量が正規分布をすると仮定した時の上記の各区間におちる標本数の期待値と、実際に各区間におちた標本数の差について χ^2 検定を行った¹⁶⁾。その結果いずれの測定量も極端に、期待値からはなれることはなかった。すなわち1%の危険率で棄却されることはなかった。また測定量を対数変換した後上記の検定を行った結果、 χ^2 の値から判断する限り、非変換時より、正規分布に近づくことも明らかになった。

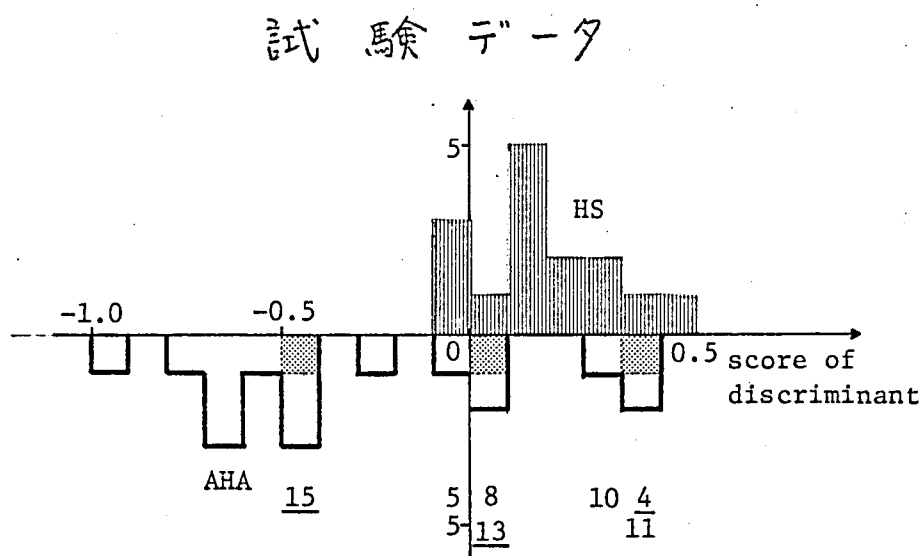
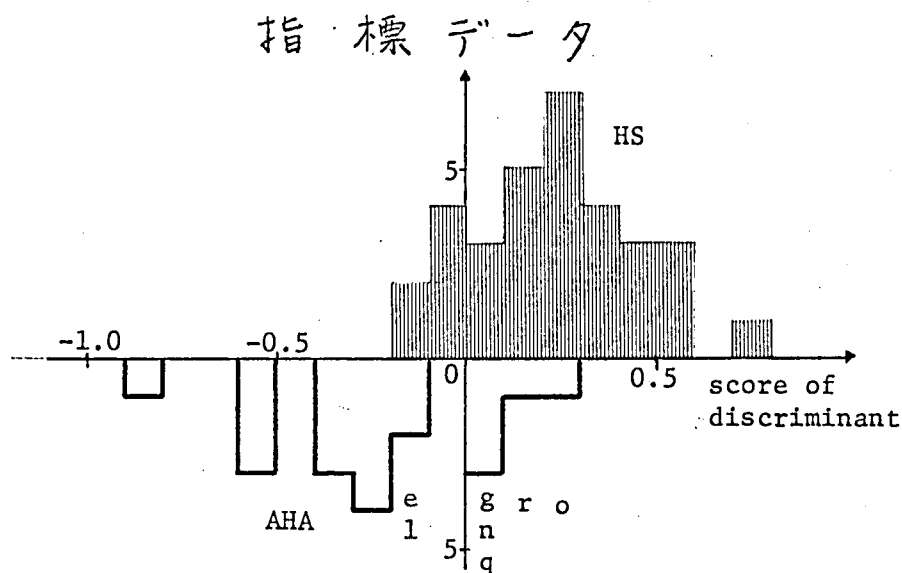
さてまず非変換5変数の判別関数は次式で与えられる。

$$Y = 0.0238 SV - 1.053 \lambda + 0.0758 \Delta Sp / \Delta Liv \\ + 0.259 \Delta (Sp/H) - 0.295 \Delta (Liv/H) \\ - 0.885 \quad (4.1)$$

ただし $Y > 0$ のとき HS, $Y \leq 0$ のとき AHA にそれぞれ判別される (以下同じ)。また変数の重要度を示す残差平方和 ($EV_4 - EV_5$) は、(4.1) の右辺第1項の変数から順に、12.7, 2.1, 1.2, 1.1, 0.1 であり、変数 SV が他の変数を引き離して重要なことがわかる。そして溶血の速さを示す λ は負の係数を持ち、脾依存度の第一次近似と定義した $\Delta Sp / \Delta Liv$ は重要さが、期待したほど大きくなく、脾依存度の第一次近似と見なすことは困難なことが明らかになった。第4.1図には(4.1)を求めるのに利用した指標データの判別関数値の頻度分布を示す。同図下段には試験データを上で得られた判別関数に通用して得られた値の頻度分布を示す。なお、症例4, 13, 15は摘脾例であるが、これについては検討の項で言及する。以下第4.6図まで図の表現法は同じである。

次に、変数を λ , $\Delta (Sp/H)$, $\Delta (Liv/H)$, SV とし、変数に対数変換を施して同様に判別式を求めると、

$$Y = 1.463 \log SV + 1.362 \log \Delta (Sp/H) \\ - 0.852 \log \Delta (Liv/H) - 0.417 \log \lambda \\ - 2.785 \quad (4.2)$$



第4・1図 5変数線形判別関数による弁別結果
 関数値正はHS, 負はAHAと判別される。上図は指標データ
 の頻度分布を表わし、アルファベット記号は個々の症
 例を意味する。下図は試験データの頻度分布である。数字
 は症例番号を表わす。症例4, 13, 15は摘脾例である。図
 では斑点で示す。指標データから求められた判別関数は、 \Rightarrow

となる。残差平方和は(4.2)右辺第1項から順に16.9, 11.1, 6.7, 3.2で。ここでもSVが大きく寄与していることがわかる。この結果を第4.2図に示す。

次に変数3個の場合、すなわち、 λ , $\Delta Sp/\Delta Liv$, SVについて判別式を求めた。これは最も簡単な式として表現するために、 $\Delta(Sp/H)$ および $\Delta(Liv/H)$ をここで第2変数へ変換したものであって(第4.3図)。

$$Y = 1.272 \log SV + \log \Delta Sp / \Delta Liv \\ - 0.445 \log \lambda - 2.618 \quad (4.3)$$

である。残差平方和は上と同様に、それぞれ14.9, 10.2, 3.6である。

以上述べた3つの判別式でとくに寄与の多いのは脾体積指数SVであると結論できる。

なお以上3個の判別式による指標データにおける誤判別率は最初から順に、22, 14, 18%で、必ずしもよい結果であるとはいえないが、この判別法の目的が誤判別率を少なくすることだけにあるのではなく、AHA症例中に

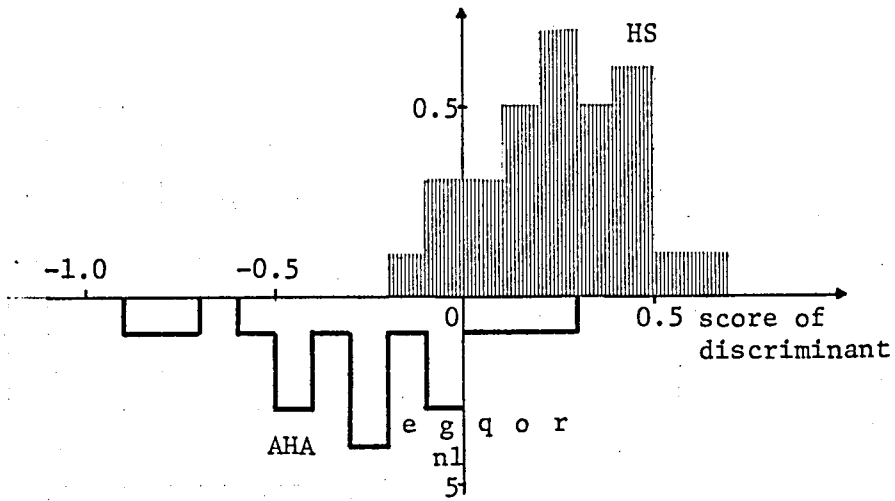
$$\Rightarrow Y = 0.0238X_4 - 1.053X_1 + 0.0758X_5 \\ + 0.259X_2 - 0.295X_3 - 0.885$$

ここに、

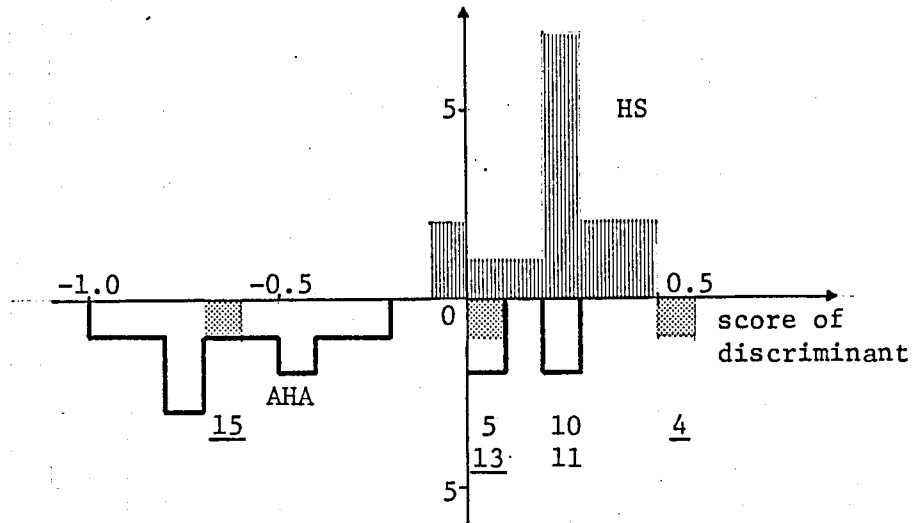
$$X_1 = \lambda, X_2 = \Delta(Sp/H), X_3 = \Delta(Liv/H),$$

$$X_4 = SV, X_5 = \Delta Sp / \Delta Liv$$

指標データ



試験データ



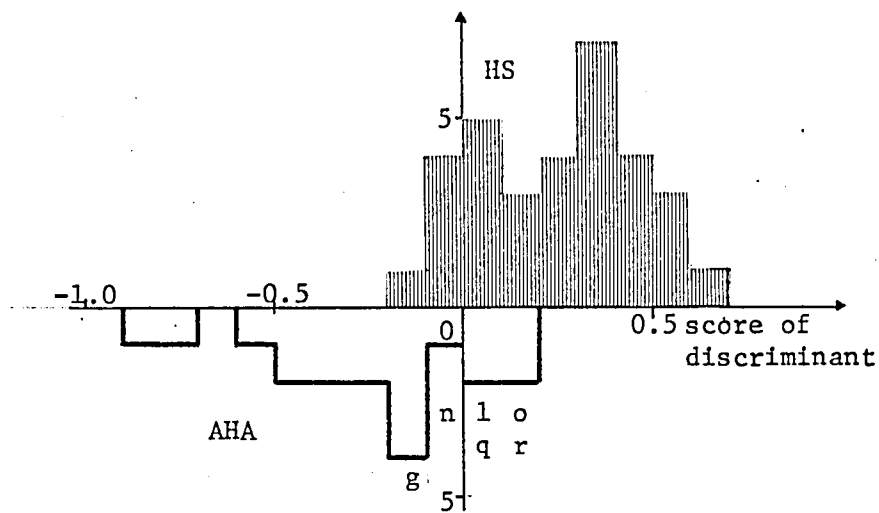
第4・2図 対数変換4変数線形判別関数による弁別結果

$$\text{判別関数 } Y = 1.463 X_4 + 1.362 X_2 - 0.852 X_3 - 0.417 X_1 - 2.785$$

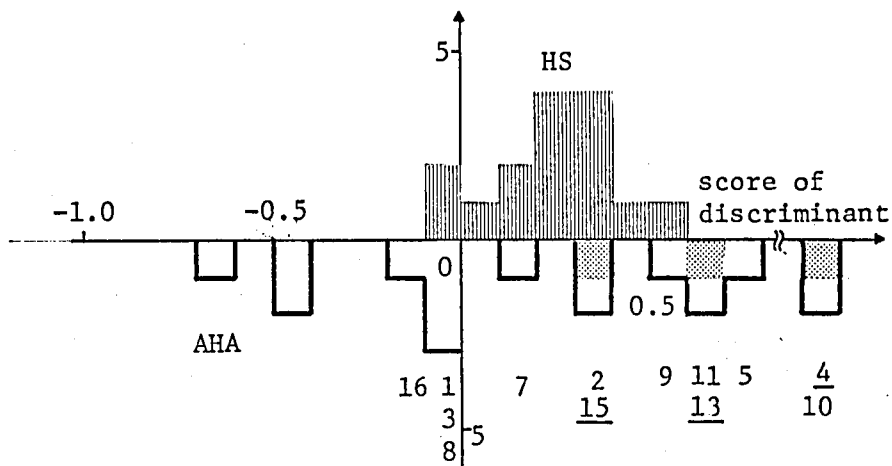
$$X_1 = \log \lambda, \quad X_2 = \log \Delta(S_P/H),$$

$$X_3 = \log \Delta(Liv/H), \quad X_4 = \log SV$$

指標データ



試験データ



第4・3回 対数変換3変数線形判別関数による弁別結果

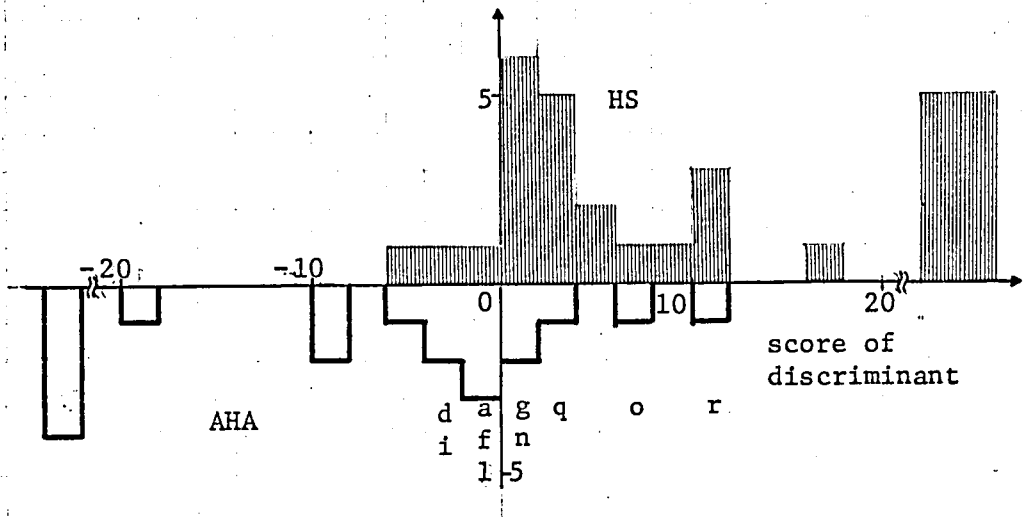
$$\text{判別関数 } Y = 1.272 X_3 + X_2 - 0.445 X_1$$

$$-2.618$$

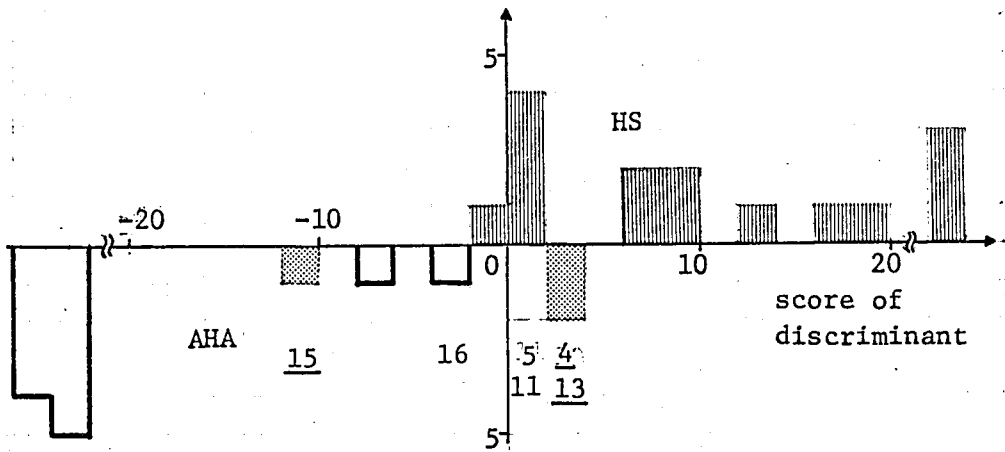
$$X_1 = \log \lambda, \quad X_2 = \log \Delta S_p / \Delta L_{iv},$$

$$X_3 = \log SV$$

指標データ

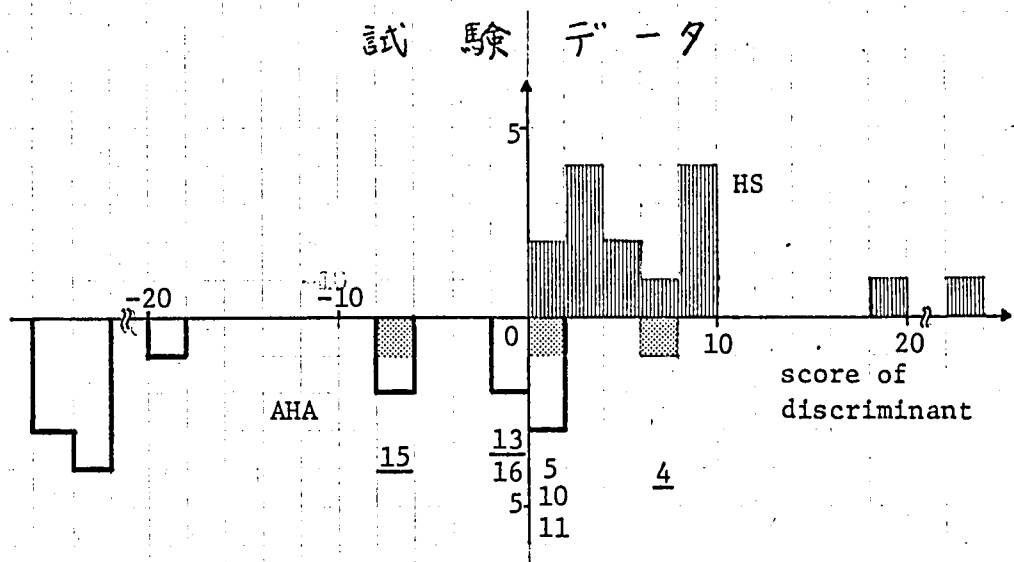
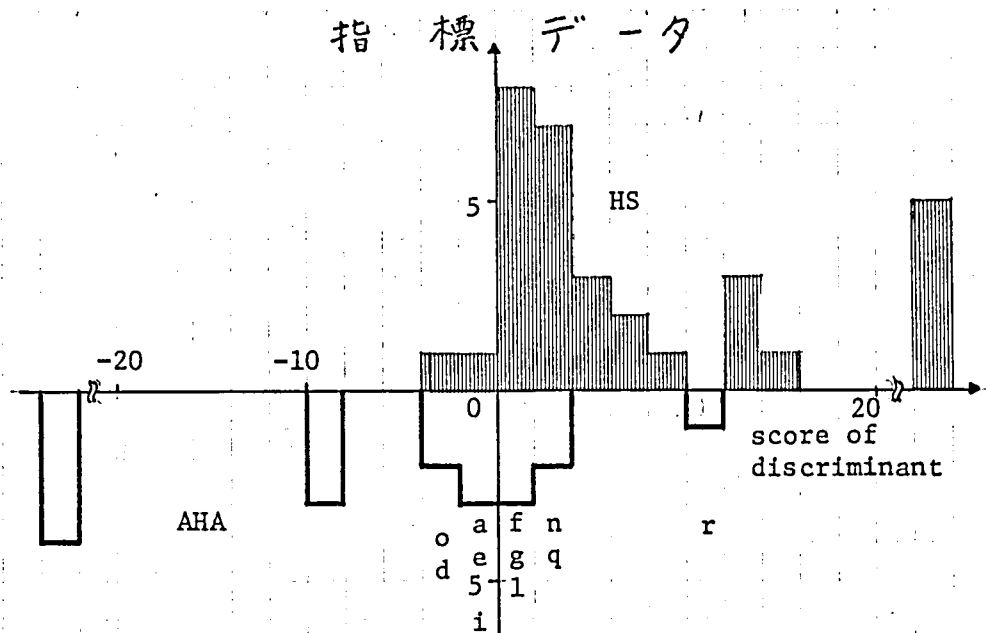


試験データ



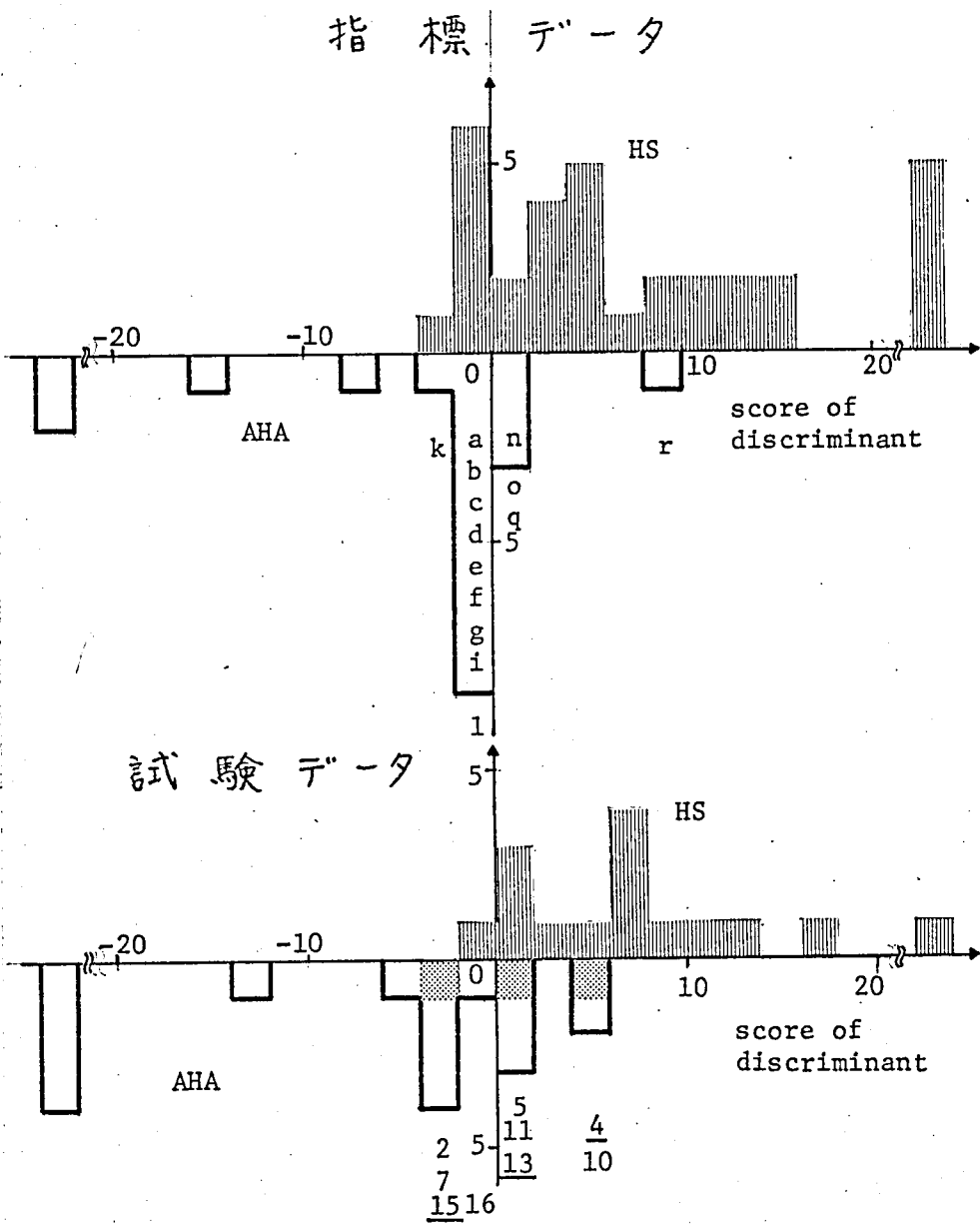
第4・4図 5変数ベイズ法による弁別結果

横軸：判別関数値，0値がHSとAHAの境界を示す。



第4・5図 4変数ベイズ法による弁別結果

説明は第4・4図と同じ。ただし変数は
 λ , $\Delta(S_p/H)$, $\Delta(Liv/H)$, SV



第4・6図 3変数ベイズ法による弁別結果

説明は第4・4図と同じ。ただし変数は
 λ , $\Delta Sp / \Delta Liv$, SV .

HS症の特徴に近いものを見つけることであったことを想起すれば、この程度の誤判別率は妥当な結果とみなしうる。

次にベイズの方法を適用した結果を示す。すでに指摘したようにHSとAHAの分散共分散行列は異なると考えるのが妥当である。従って2群の判別を考える時にはベイズの方法が最も誤差の少ない結果を与えられられる。ここで適用の対象とした変数の組合わせは前記の判別法で取り上げたのと同じである。その結果は第4・4～4・6図に示した。

以上6個の識別法をまとめた結果を第4・1表に示す。この表で○印のついた症例は判別式でHSと判断されたAHA症例であり、?印はHS症の中で最もAHAに近い判別関数値と0(HSとAHAへの境界値)の間の値を取るAHA症を示す。同表の上の表には指標データのまとめを、下表には試験データのまとめを示した。症例号、Yはいずれの方法によってもHSに非常に似た特徴をもっていることが確かめられた。Oは号とYに次いでHSの特徴に近いと判断された。他方試験データについては、4と11がHSに非常に特徴が似ていると判断され、10と13もこれらに次いでHSに近いと見なされた。

第4・1表 AHAの各症例ごとの判別結果

○印はHS症と判別された例、?はHSに

近い例。

		A H A 症 例 (指 標 デ ー タ)																	
		a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
判別法	線形5変数					?		*					?		*	*	*	*	
	4 "					?		?					?		?	*	*	*	
	3 "							?					*		?	*	*	*	
ベイズ法	5変数	?			?		?	*		?			?		*	*	*	*	
	4	?			?	?	*	*		?			?		*	?	*	*	
	3	?	?	?	?	?	?	?		?		?	?		*	*	*	*	
? の 個 数		3	1	1	3	4	2	3		3		1	5		2	1			
* "								1	3				1		4	5		6	6

		AHA症例(試験データ)															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
判別法	線形5変数				*	?			*		*	*		*			
	4 "				*	*					*	*		*			
	3 "	?	*	?	*			*	?	*	*	*		*		*	?
ベイズ法	5変数				*	*					*		*				?
	4 "				*	*					*	*		?			?
	3 "	?		*	*						*	*		*		?	?
?の個数		1	1	1		1		1	1					1		1	4
* "			1		6	4		1	1	1	5	6		5		1	

第5章 判別の方法ならびに 得られた結果の検討

本研究では上記の判別手法のほかに、主成分分析法も検討した。本来、主成分分析法では、測定データが分布する多次元空間において、測定点の分散が最も大きい軸およびそれに直交する、次に分散の大きい軸という順に主成分軸が求められる。従ってこの主成分は必ずしも2群を判別するに適しているとは限らない。しかしこの方法は2群のデータがどのように配置しているかを理解する手段を与える。各群にこの方法を適用した結果によると、主成分の意味付けはできるが、2群間の特徴の差を求める目的でこれを適用するとその差が明らかにならず、線形判別法の方がすぐれていた。

HSとAHAの分散共分散行列が異なることの検定は、個々の要素がお互いに関係離れた値をとることのほかに、尤度比検定法⁽¹⁰⁾を用いて行った。この結果、両者の分散共分散行列が等しくなる確率は0.1%以下、すなわち等しくないとするのが妥当である。

線形判別式を非変換5変数に適用したのは最も多くの情報を利用するためであった。すなわち $\Delta(S_p/H)$ と

$\Delta(Liv/H)$ は $\Delta Sp / \Delta Liv$ とは独立であり、かつ後者が脾依存度第一次近似表現と考えられたからである。しかしこの5変数に對数変換を施して判別式を求めなかったのは、對数変換により独立性を失うからである。そこで對数変換変量に対しては、得られたままの4変量と一部処理した3変量を用いた。これらの3種類の變数の組の間には、血球崩壊係数入、および脾体積指数SVは共通に含まれるが、他の測定變数は異なる。更に、第2の變数の組の各變数には對数変換が適用されている。従って、各標本が測定データ空間に占める相互の位置関係はわずかず異なると考えられる。にもかかわらずすべてのあるいはほとんどすべての判別法でHS症群と判定されたAHA症例は、摘脾術がかなり高い確率で成功すると期待できる。

この推測は試験データの症例4および13で確かめられた。症例4および13にはAHA症の最初に試みられる治療法としての副腎皮質ホルモンの投与が実行され、ある程度の効果が得られたが、副作用のため投与を持続する上に困難を生じた。そこで本論文で述べた赤血球崩壊の脾依存度指標を参考にしつつ、他の臨床データを考慮して摘脾術が適用された。その結果、摘脾は著効をおさめ、副腎皮質ホルモンの離脱に成功した。症例15は、副腎皮質ホルモンの投与により貧血は寛解したが、残った血小板減少を克服する

目的で摘脾し著効が得られた。また指標データ中、O, G, Yは摘脾術適用可能例とされたが、副腎皮質ホルモンの投与により寛解しその状態の維持が可能であったもの、およびその適応がありながら本人の同意が得られない等の理由で摘脾はなされていないものである。

以上、HS症においては赤血球崩壊の脾依存度を100%とし、判別関数を適用してそれとの相対的比較でAHA症群の個々の症例につき摘脾術の適応の可否について論じた。このような方法は、手術結果から判断する場合には、時として介入する無作為的、実験的要素を全く排除し得るわけで、今後ともこのような方向への要求が強まるものと考えられる。

第 6 章 ま と め と 今 後 の 課 題

本論文では、RIで標識した赤血球を体内注入し、肝・脾等のRIを体外計測して得られた変量をもとに赤血球破壊の脾依存度を、先天性球状赤血球症を絶対尺度として計量することを試みた。

まず相関分析によりHSとAHAの特徴を抽出したが、脾依存度指標の第1次近似と考えられた $\Delta Sp / \Delta LrV$ は単独では不適切であった。次にHSとAHAの分散共分散行列が等しいと仮定して線形判別法を適用した。この方法の利点は判別式が一次式で簡単な表現を得ることと、判別に寄与する変数の重要さの程度が得られることにある。更に前記の分散共分散行列が等しいという仮定が必ずしも成り立たないので、ベイズの方法を用いて誤判別を少なくした方法を検討した。そしてこれらの方法を総合してHSの特徴に近いAHAの症例を指摘した。

さて、本研究では上述の方法を3例について適用し成功をおさめたが、更に臨床的経験を積み重ねて豊富なデータで裏付けなければならない。他方ここでも取り上げなかった、間接的に脾依存度にかかわると思われる膨大なデータ(例

えば、血液学的、生化学的に得られた検査データ)とこの論文で得られた結果との関連を論ずることが今後の課題である。

第2篇 血小板数調節モデル とその周期性血小板 減少症への適用

生体には血液中に含まれる血球数を一定の値に保つべく¹⁷⁾血球生産量を調節する制御機構が作動していると考えられる。しかし極めて稀ではあるが、一定の周期で血球の減少状態が出現し、回復と再発を繰り返す疾患が存在する。この疾患は血球生産に関する生体制御機構の破綻もしくは不調が想定されるものであるが、同時にこの血液生産の機構を知る上に大へん貴重な情報を提供してくれるものである。

本篇では周期的に血小板の数が減少する周期性血小板減少性紫斑病における臨床データをもとにして、他の血球系のモデル^{18~21)}を参考にしつつ、血小板生産調節モデルを作成した。そしてそのモデルにもとづいて、どのような変調がこの臨床データが示すような血小板数の周期的変動をもたらすかについて検討を加えた。

論文の構成は次のとおりである。まず第7章において、本論文の臨床医学的側面の理解に必要な解説を行う。第8章では、血小板の循環血中での崩壊過程を数式表現し、同時に、種々の条件における血小板生存曲線の数式表現もと

り扱う。第9章では、今までに報告された動物実験ならびに人の臨床報告をわとに血小板数調節モデルを提案する。第10章では、モデルについての特性を計算機によるシミュレーション実験により明らかにし、本症例の病因の推定を行う。第11章は考察である。

第7章 血小板と周期性

血小板減少症

7・1 血小板の生産と機能

血小板、赤血球および白血球が、血液幹細胞から分化し増殖したものであるとの考え方は、現在ではほぼ定説となっている。²²⁾ 血液幹細胞についてはその実体が直接証明されてはいないが、その存在を仮定すると種々の実験事実が矛盾なく説明されることから、その存在はまちがいないとされている。

血液幹細胞は、血球の3系統のいずれにも分化し得る能力をそなえた多能細胞であると考えられており、分化を誘い起こす物質は、液性のホルモンであるとみられている。血小板の母細胞である巨核球へ血液幹細胞を分化させる誘因物質は血小板造血刺激因子(thrombopoietin)とよばれ、種々の実験結果からその存在は認められつつあるが、血小板造血刺激因子を純粋に抽出したという報告はまだない。

血小板の母細胞として、識別される細胞は巨核芽球とよばれる。血液幹細胞から分化した巨核芽球は、細胞内の核が有糸分裂を起し核の増殖を行う。核の数は倍数分裂に

より 2, 4, 8, 16, 32 の 5 種類あることが報告されている。形態的には巨核芽球は細胞質が核数に比し少ないのが特徴である。

有糸分裂を完了した巨核芽球は前巨核球とよばれる細胞へ移行する。この時期は、それぞれの前巨核球の核数に比例した容積に細胞質の量が増加し、細胞充実期とよばれる成熟段階である。

成熟した血小板の母細胞を巨核球とよび、この巨核球は核 1 個当り約 250 個の血小板を放出すると算定されている。血小板を放出した巨核球は裸核細胞とよばれる。

なお、巨核芽球、前巨核球そして巨核球をまとめて巨核球とよぶこともある。

次に血小板の機能であるが、²³⁾血小板は直径 $2 \sim 4 \mu m$ の円盤状で、その表面に血漿中の種々の成分をとりこみまたは吸着して、それらを運搬している。正常健康人では $1 \mu l$ 当りの血液中に 15 万個から 40 万個の血小板が含まれており、個人差はあるが、その量はほぼ一定である。

血小板数が量的に異常に少なくなる血小板減少状態では、紫斑が出現し同時に鼻出血や歯肉出血など粘膜からの自然出血をとらう。すなわち血小板は毛細血管からの赤血球の出血防止能をもっており、血小板の血管内皮支持機能といわれている。正常状態では血管内皮で利用される血小板

総数は1日約 $35000/\mu\text{l}$ であるという。これらの血小板は毛細血管床へ付着し内皮細胞間の間隙をうめるとみられている。

止血機構は血小板のよく知られた機能である。正常状態では血小板は血管内の血漿中を流動し、血管壁に付着することはない。血管壁に変化があってはじめてその部位に付着する。現在知られている止血機能はおおよ次のようにまとめられる。

血管壁が何らかの理由により傷害を受けると、傷害血管壁は基底膜、エラスチンやコラーゲンなどの結合組織を露出し、これらは異物面として赤血球、白血球、血小板と接触する。傷害後約15秒後には、少数の血小板の凝集が起こり、フィブリンの形成がみられる。すなわち止血栓が形成される。血管壁に付着した血小板は凝集塊を作るが、これが成長すると血管内壁を閉塞するまでになる。しかし一方この凝集塊は血液によりその一部がおしながされる。傷害血管壁ではこのように血小板の凝集と溶解が繰り返されていると見られる。

7・2 血小板の脱血および輸血による

血小板数の動特性

血小板生産の動的特性をとらえた実験として、血小板の

脱血および輸血の実験の報告がされている。1962年に²⁴⁾ Odellらはネズミ(mice)を使った動物実験で、人為的に血小板数を減らした場合(脱血)の末梢血血小板数の変化を日を追って調べた。また1967年には、²⁵⁾ 同じく Odellらが人為的にネズミの血小板数を極端に増加させた実験で、同様に血小板数の日変化を観察した。ネズミの末梢血血小板数は約100万個/ μl で人の約4倍であり、²⁶⁾ 血小板の寿命は約4・6日である。また巨核球の成熟に要する時間は約60時間である。²⁷⁾ このように人とネズミの血小板とではいく分異なるが、脱血あるいは輸血に対する応答か、血小板生産特性を知る有力な手がかりを与えるのでここに紹介する。

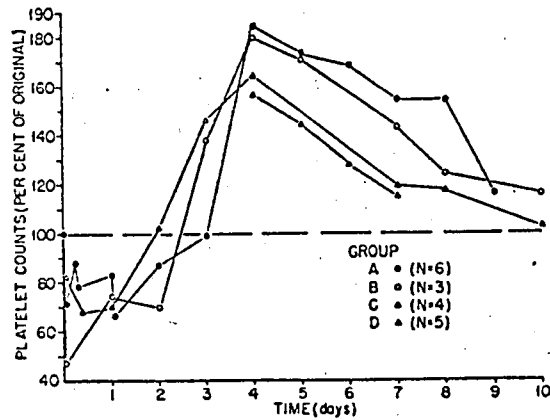
血小板の脱血に対する応答 Odellらは、ネズミを4種の異なる条件で脱血し、脱血後10日まで毎日定時に血小板数を測定した。第7・1図に彼らの実験結果を示す。

グループA：午前9時に全血の20%、午後3時に20%および翌日9時に20%の脱血を行い脱血分と同量のTyrode溶液を補った。

グループB：一度に60%の血液を採取し、血小板の除去された血液を補った。

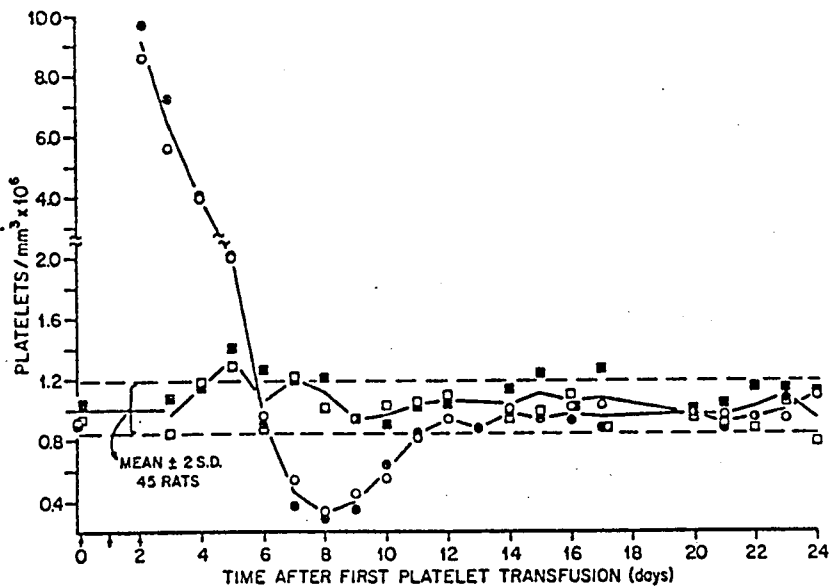
グループC：40%を脱血し、同量の生理食塩水を与えた。

グループD：午前40%、午後25%の脱血を行い、脱



第7・1図 ネズミによる脱血の実験

血小板数を正常値の48~82%に減らした後の回復の様子を示す。(Odell Jr.らによる。文献(24)より引用)



第7・2図 ネズミによる輸血の実験

血小板数を正常のほぼ9倍に増加させて後回復するまでの様子を示す。(Odell Jr.らによる。文献(24))

血分の半分の量の Tyrode 溶液を与えた。

結果の図を見ると、いずれのグループも脱血後2日ないし3日後に脱血前の血小板数を越え、4日後には156%から184%に達し、その後減少し10日後にはほぼ正常値に復した。

血小板輸血に対する応答 上述の脱血の実験報告の5年後、再び Odellらは輸血によって、血小板の生産が抑制されることを、やはりネズミの実験により示した。輸血は濃縮した血小板液をネズミに与えることにより行われた。1回に3~4 ml、数で 45×10^9 個以上の血小板を投与した。ネズミの血液量は5~6 ml/100 gであり、実験に供されたネズミは251~396 gであった。

実験1、濃縮血小板液を1回投与することにより、ネズミの血小板濃度は正常の約3倍になった。投与後血小板数は減少し、4日から5日後正常な血小板数となり、6日後には、最低値である正常の75%におちた。更に投与後9日目には元の値に復した。

実験2、3日続けて濃縮血小板液を投与した。その結果は第7・2図に示されている。3回目の輸血直後の血小板数は正常値の約9倍に達した。その後血小板数は減少を続け、6日目には正常域に達し、更に減り続けた。血小板数が正常値より少なかった期間は4日間で、輸血後11日目に

は再び正常値に復し、その後血小板数の大きな変動はみられなかった。初回投与後8日目に血小板数は最低となり、正常値の約30%であった。

7.3 特発性血小板減少性紫斑病と

周期性血小板減少性紫斑病

血小板に由来する血液疾患は多く存在するが、ここでは血小板数調節モデルを構成する動機となった被験者の疾患についてのみ記す。

被験者は当初、血小板数が極端に少ない特発性血小板減少性紫斑病と診断され、摘脾術の適用を受けた。術後血小板数は回復に向ったが、その後20日から30数日の周期で血小板数が変動し、周期性血小板減少性紫斑病と診断された。

²⁸⁾ 特発性血小板減少性紫斑病 特発性血小板減少性紫斑病

は、血小板減少をきたす原疾患や遺伝的要因が見あたらず、また赤血球系、白血球系には本質的な異常がなく、骨髓において低形成を認めない出血性疾患である。

本症患者の血小板寿命は、患者自身の血小板による測定でも、正常血小板による測定でもともに短い。

血小板の崩壊が亢進する要因として、血漿因子の存在が推測され、更に自己免疫機序の関与も想定されている。

特発性血小板減少性紫斑病のうち慢性形は20才から40才

の女性に圧倒的に多い。

血小板数は6万/ μ l以下になることが多く、下肢、上胸部、上背部などに点状出血斑と斑状出血斑が見られる。激症例では後腹膜出血や網膜出血、更には脳内出血をきたすことがあって時には致命的となる。

骨髓像では、その変化は巨核球系に限られ、巨核球数は正常ないし増加する。

血小板数の減少に伴い、出血時間の延長、毛細血管抵抗の減弱、血餅退縮の不良等がみとめられる。

治療法として副腎皮質ステロイドが用いられることが多いが、急性血小板減少性紫斑病では摘脾を行う方がよいとされている。

29~30)

周期性血小板減少性紫斑病 本症は必ずしも一定した検査所見が得られず、種々の疾患の集まりであり、症候群とみなされる疾患である。しかしながら少くとも2つの型があることが確かめられている。

その1つは巨核球形成過程において異常が見られ、巨核球数に周期的変動がみとめられる。周期は通常20日から30日である。血小板の寿命は全期間にわたり正常である。

他の1つは巨核球数およびその成熟パターンに周期的な生成停止像が認められず、血小板の崩壊が周期的に亢進するために、血小板数が周期的に変化をきたすと考えられて

いる型である。この型の疾患は女性によく見られるが、本邦においては両型を含めて10例に満たない極めてまれな疾患である。

本疾患においては、血小板数回復期には何ら障害は認められず、血小板数減少時のみ上に述べた血小板減少性紫斑病と同様の特徴が認められる。

第8章 血小板の崩壊過程

第7章の血小板の機能の項で触れたように、血小板は種々の要因により循環中に崩壊する。ここでは崩壊を一様無差別崩壊と、寿命による崩壊とに分けて考える。崩壊を記述する方法については従来いろいろ提案されてきたが、国際血液学標準化委員会³¹⁾が血小板の寿命の測定法およびその解析法につき1977年にいくつかの提案を行った。ここではその中で生理的現象を説明していると考えられる方法を採用した。この解析法はDornhorstが1951年に提案したと言われており、その後Murphy³²⁾が衝撃モデルとして一般化したものである。

8・1 マルチヒットモデル(衝撃モデル)

血小板は止血作用や毛細血管の維持作用に消費される。Murphyは血小板のこれらの作用の誘因を衝撃(hit)と呼び、 n 回の衝撃が血小板に加わると血小板は崩壊すると考えた。彼のモデルは次の4つの前提から成り立っている。

(1) 衝撃はどの血小板にも平等に作用する。

(2) 衝撃は時間に無関係に発生し、血小板の年齢、過去

の履歴にも無関係に起こる。

(3) 血小板の生産率は一定である。

(4) 血小板の寿命は標識により影響を受けない。

血小板は n 回の衝撃を受けると崩壊するとし、衝撃は単位時間当り平均 θ 回とすると、血小板が時刻 t で崩壊する確率密度はガンマ分布関数で与えられる。

$$f(t) = \frac{\theta^n}{(n-1)!} e^{-\theta t} t^{n-1} \quad (t \geq 0) \quad (8.1)$$

従って、血小板が時刻 t まで生存する確率 $F(t)$ は次式で与えられる：

$$\begin{aligned} F(t) &= 1 - \int_0^t f(\tau) d\tau \\ &= e^{-\theta t} \left\{ 1 + \theta t + \frac{(\theta t)^2}{2} + \dots + \frac{(\theta t)^{n-1}}{(n-1)!} \right\} \end{aligned} \quad (8.2)$$

さて循環中の血小板は一定の年齢構成をなし、その年齢構成を考慮して測定される生存曲線を表現する。

先ず、血小板の最大寿命を T とすると、標識時の血小板量は、

$$P(0) = C \int_0^T F(\tau) d\tau \quad (8.3)$$

である。ここに C は比例係数である。 $P(0)$ が時間とともに減少していく様子は次式で表わされる。

$$p(t) = C \int_t^T F(\tau) d\tau \quad (8.4)$$

ただし t は測定開始時を 0 とした時の経過時間である。従って ^{51}Cr で標識された血小板が時間とともに減少していく様子を表わす生存曲線 $RSC(t)$ (Random Survival Curve) は、

$$RSC(t) = p(t)/p(0) \quad (8.5)$$

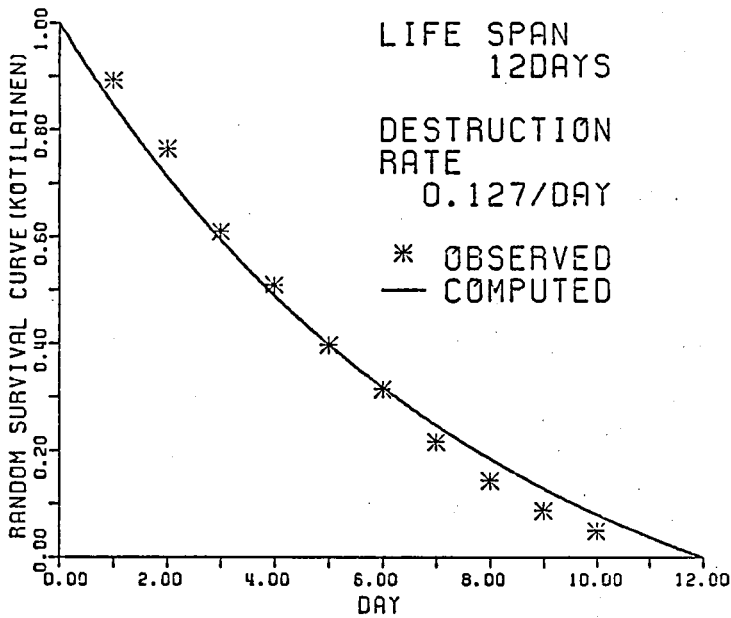
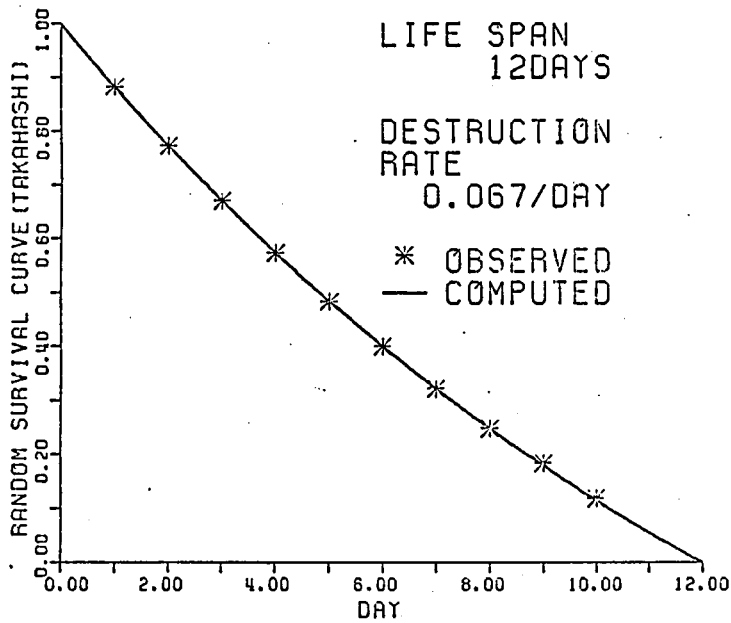
となる。

本研究では衝撃数 $n=1$ とした。その理由として

- (1) 被験者の血小板の生産が定常状態にないと考えられ、衝撃数を推定するのが困難である。
- (2) θ/n を一定にして、 n を変えると、定常状態においては、 n の値にかかわらず RSC が互いに比較的近い値を取る。

ことが挙げられる。

高橋豊は健常日本人 7 例の平均血小板生存曲線を求めた。後述する (8.20) 式でこの測定値を近似し、平均崩壊率を求めた。それによれば崩壊率 $\theta = 0.067/\text{日}$ 、最大寿命は 12 日であった。一方 Kotilainen³³⁾ は 10 例の正常血小板生存曲線を測定した。この測定曲線をもとに崩壊率を求めると $\theta = 0.127/\text{日}$ であり、最大寿命は 12 日であった。こ



第8・1回 健康人の血小板生存曲線

上図は日本人7人の平均値、下図は北欧人10人の平均値を示す。本文(8・20)式より理論曲線を求めた。

れら2つの結果を第8・1図に示す。

これらの結果から正常者の血小板崩壊率を $\theta = 0.1/\text{日}$ とし、最大寿命を12日とした。

8・2 末梢血血小板数の変動を表す方程式

血小板の崩壊が、一様無差別崩壊と寿命による崩壊とから成るとすると、末梢血中の血小板数の増減を表す方程式は次式で表される。

$$\frac{dpl(t)}{dt} = Rl(t) - \theta(t) \cdot pl(t) - \epsilon(t) \quad (8.6)$$

ここに $pl(t)$ は血小板数 ($/\mu l$)、 $Rl(t)$ は新生血小板数 ($/\mu l \cdot \text{単位時間}$)、 $\theta(t)$ は単位時間当りの平均衝撃数であり、崩壊パラメータと呼ばれる。また $\epsilon(t)$ は単位時間当りの寿命による血小板の崩壊量である。

先ず $\epsilon(t)$ を求める。(8.6)で $\epsilon(t)$ の項のない式

$$\frac{dpl(t)}{dt} = Rl(t) - \theta(t) \cdot pl(t) \quad (8.7)$$

の解は、次式で与えられる。

$$pl(t) = pl(t_0) \cdot \text{Exp}\left(-\int_{t_0}^t \theta(\phi) d\phi\right) + \int_{t_0}^t Rl(\tau) \cdot \text{Exp}\left(-\int_{\tau}^t \theta(\phi) d\phi\right) d\tau \quad (8.8)$$

いま T を血小板の最大寿命とすれば、 $t > t_0 + T$ では
(8.8) 式右辺第1項は0となり次式を得る。

$$p_l(t) = \int_{t_0}^t R_l(\tau) \cdot \exp\left(-\int_{\tau}^t \theta(\phi) d\phi\right) d\tau \quad (8.9)$$

ただし、 t_0 は方程式を記述する際の基準となった時刻である。さて、 $R_l(\tau) \cdot \exp\left(-\int_{\tau}^t \theta(\phi) d\phi\right)$ は、時刻 τ に放出された血小板が $(t - \tau)$ 時間経た後に生存している血小板量であるから、寿命による崩壊量は

$$E(t) = R_l(t - T) \cdot \exp\left(-\int_{t-T}^t \theta(\phi) d\phi\right) \quad (8.10)$$

となる。

また、崩壊量 $D(t)$ は、一様無差別崩壊量が $\theta(t) \cdot p_l(t)$ であるから、(8.10) を使って次式で表せる。

$$\begin{aligned} D(t) &= \theta(t) \cdot p_l(t) + E(t) \\ &= \theta(t) \cdot p_l(t) + R_l(t - T) \cdot \exp\left(-\int_{t-T}^t \theta(\phi) d\phi\right) \end{aligned} \quad (8.11)$$

今までの表現は一般の動的な状態に対するものであるが、次に定常状態における関係式を導く。一般の変数と区別するため時間変数 t を省略し、例えば崩壊量を D と記す。

先ず、(8.6) 式で $dp_l/dt = 0$ とおけば次式が得られる。

$$Rl = \theta \cdot pl + \epsilon \quad (8.12)$$

(8.10) より

$$\epsilon = Rl \cdot \text{Exp}(-\theta T) \quad (8.13)$$

(8.11) と (8.12) より

$$D = Rl = \theta \cdot pl + \epsilon \quad (8.14)$$

すなわち、定常状態では血小板の生産量と崩壊量は等しい。

8.3 血小板生存曲線

衝撃数 1 の場合の時刻 t における崩壊確率密度は (8.1) で $n=1$ とおいて次式が得られる。

$$f(t) = \theta(t) \cdot \text{Exp}(-\theta(t)t) \quad (8.15)$$

ただし θ は時変数とした。

また、新生血小板が循環をはじめて t 時間後まで生き残る確率は (8.2) で $n=1$ とおいて次式で与えられる。

$$\begin{aligned} F(t) &= 1 - \int_0^t f(\tau) d\tau \\ &= 1 - \int_0^t \theta(\tau) \cdot \text{Exp}(-\theta(\tau)\tau) d\tau \quad 0 \leq t < T \\ &= 0 \quad T \leq t \end{aligned} \quad (8.16)$$

上式で $F(t)$ が $t \geq T$ で 0 となるのは血小板の寿命が T で

あるため、それより以後の血小板の生存が認められないことによる。以下の記述では、血小板の生産と崩壊が一定の状態である定常状態の場合と、血小板の生産量及び崩壊率に変動する非定常状態の場合に分けて説明する。

定常状態での血小板生存曲線 定常状態においては、

(8.16) は次のように書き表せる。

$$\begin{aligned} F_s(t) &= \text{Exp}(-\theta t) : 0 \leq t < T \\ &= 0 : T \leq t \end{aligned} \quad (8.17)$$

血小板の年齢構成を、考慮した全血小板量は、(8.3)より

$$\begin{aligned} P_s(0) &= C \int_0^T F(\tau) d\tau = C \int_0^T \text{Exp}(-\theta \tau) d\tau \\ &= \frac{C}{\theta} \{1 - \text{Exp}(-\theta T)\} \end{aligned} \quad (8.18)$$

となる。更に、これと同じ年齢構成の血小板の血液標本を取り、放射性同位元素で標識し、再び循環血に戻した後、標識された血小板が減少していく様子は(8.4)式を用いて次式で表される。

$$P_s(t) = C \int_t^T F(\tau) d\tau = \frac{C}{\theta} \{ \text{Exp}(-\theta t) - \text{Exp}(-\theta T) \} \quad (8.19)$$

(8.18) および(8.19)より血小板生存曲線は、

$$RSC(t) = P_s(t) / P_s(0)$$

$$= \{ \text{Exp}(-\theta t) - \text{Exp}(-\theta T) \} / \{ 1 - \text{Exp}(-\theta T) \} \quad (8.20)$$

となる。ここで $\theta = 0.1/\text{日}$ 、 $T = 12\text{日}$ とすると正常者の血小板生存曲線が得られる。

$$\begin{aligned} RSC(t) &= \{ \text{Exp}(-0.1t) - 0.3012 \} / \{ 1 - 0.3012 \} \\ &= 1.431 \cdot \text{Exp}(-0.1t) - 0.431 \quad (8.21) \end{aligned}$$

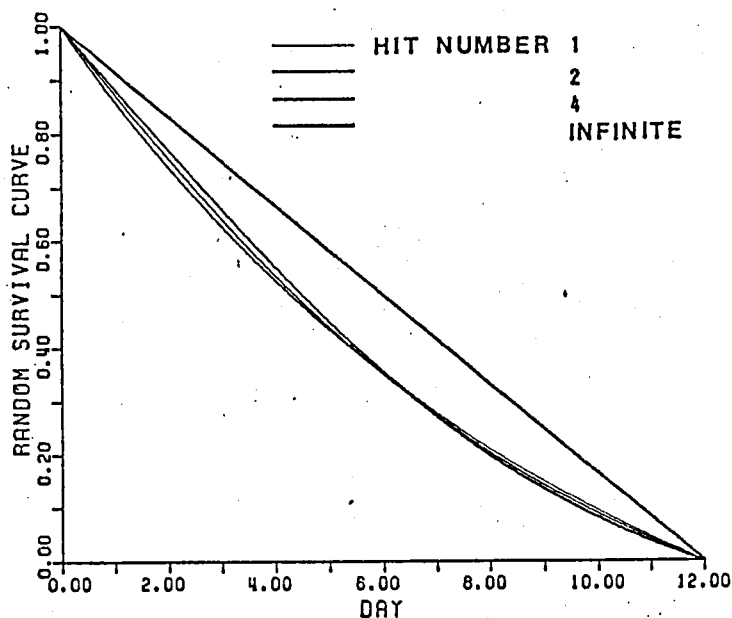
この曲線は指数関数からずれることになる。

第8・2図には、崩壊に至る衝撃数が1, 2, 4, 無限大の場合の生存曲線を示す。血小板の最大寿命を12日とし、 $\theta/n = 0.1/\text{日}$ とした。なお衝撃数が1以外の数式表現は附録1に示した。

非定常状態における血小板生存曲線—自己血球標識—

血小板数が非定常状態における生存曲線の測定には2通りの方法がある。その1つは自己血球に標識を行う場合であり、他の1つは正常者の血小板に標識を行う場合である。両者は血小板の生産量の履歴が異なるので、数式表現が異なる。先ず自己血小板に標識する場合について述べる。

過去の血小板生産量を考慮した血小板量は(8・9)で表せた。また測定開始時を $t = 0$ とおくと、標識された血小



第8・2図 マルチヒットモデルによる
血小板生存曲線

血小板の生産は一定とした時のヒット数1,
2, 4 および無限大時の血小板生存曲線を
示す。 $(\text{崩壊率}) / (\text{ヒット数}) = 0.1 / \text{日}$ 。
血小板最大寿命 = 12日。

板 $P(0)$ は、

$$P(0) = C \int_{-T}^0 R_L(\tau) \cdot \text{Exp} \left\{ - \int_{\tau}^0 \theta(\phi) d\phi \right\} d\tau \quad (8.22)$$

となる。 $P(0)$ が再び循環血中に戻されて後、一様無差別崩壊作用により $\text{Exp} \left(- \int_0^t \theta(\phi) d\phi \right)$ の減少を伴い、かつ寿命による崩壊を伴うので、標識された血球が減少していく様子は、

$$\begin{aligned} P(t) &= C \int_{-T+t}^0 R_L(\tau) \cdot \text{Exp} \left\{ - \int_{\tau}^0 \theta(\phi) d\phi \right\} d\tau \\ &\quad \times \text{Exp} \left(- \int_0^t \theta(\phi) d\phi \right) \end{aligned} \quad (8.23)$$

で表される。(8.22) および (8.23) を使って血小板生存曲線は

$$\begin{aligned} RSC(t) &= P(t) / P(0) \\ &= \frac{\int_{-T+t}^0 R_L(\tau) \cdot \text{Exp} \left\{ - \int_{\tau}^0 \theta(\phi) d\phi \right\} d\tau \cdot \text{Exp} \left(- \int_0^t \theta(\phi) d\phi \right)}{\int_{-T}^0 R_L(\tau) \cdot \text{Exp} \left(- \int_{\tau}^0 \theta(\phi) d\phi \right) d\tau} \end{aligned} \quad (8.24)$$

となる。

非定常状態における血小板生存曲線—定常状態の血球標識—一定常状態にある循環血小板を採血し、これに標識して非定常状態にある被験者にこの標識血小板を投与した場合の血小板生存曲線について考える。この場合には与血者の血小板の崩壊率と寿命があらかじめ知られていないと厳密

な解析はできないが、実際には与血者の血小板の崩壊率ならびに寿命は測定されないのて、これらの値は正常者の平均値を取ることとする。

与血者の血小板年令構成を考慮した血小板量は(8.18)で与えられる。一方寿命のみによる崩壊のため血小板が減少する様子は

$$\hat{p}(t) = C \int_0^{T-t} \text{Exp}(-\hat{\theta}\tau) d\tau = \frac{C}{\hat{\theta}} [1 - \text{Exp}\{-\hat{\theta}(T-t)\}] \quad (8.25)$$

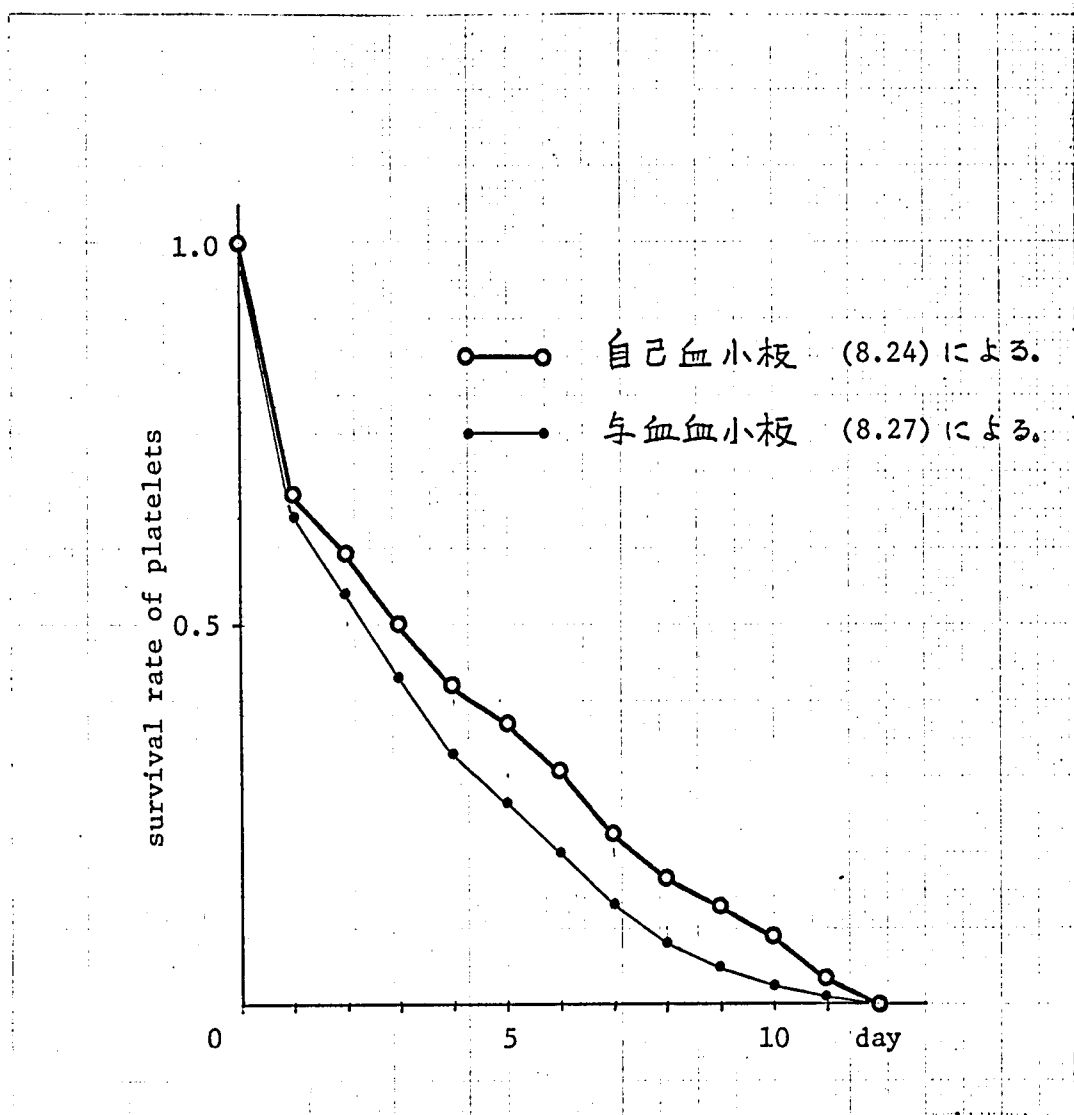
である。ただし t は測定開始時を0とした時間を表し、 $\hat{\theta}$ は与血者の血小板崩壊率である。これに更に一樣無差別崩壊作用が重じようするので、実際の標識血小板の減少の様子は

$$p(t) = \frac{C}{\hat{\theta}} [1 - \text{Exp}\{-\hat{\theta}(T-t)\}] \cdot \text{Exp}(-\int_0^t \theta(\phi) d\phi) \quad (8.26)$$

となる。ここに $\theta(\phi)$ は被験者の血小板崩壊率である。従ってRSC(t)は次式で与えられる。

$$RSC(t) = \frac{[1 - \text{Exp}\{-\hat{\theta}(T-t)\}] \cdot \text{Exp}(-\int_0^t \theta(\phi) d\phi)}{1 - \text{Exp}(-\hat{\theta}T)} \quad (8.27)$$

ところで(8.24)と(8.27)で与えられる血小板生存曲線が異なることを例で示す。シミュレーション計算は、



第 8・3 図 標識血小板のちがいによる

血小板生存曲線の測定

シミュレーション計算により自己血球標識 (8・24) 及び正常血球標識 (8・27) の結果が異なることを示す。使用する血小板によって寿命曲線に大きなちがいが出ることには注意。詳しくは本文参照。

第10・1図 に示す実測した血小板数にそって*印の日から行った。計算の方式は 10・4 で述べる方法に従い、血小板数調節モデルのパラメータは正常値とした。この両式から求められた血小板生存曲線を第8・3 図に示す。生存率が両者で異なる理由として、第一に血小板の年齢構成が両者で異なること、第二に自己血小板標識による測定法では最初の数日間は寿命による崩壊がこの例ではほとんどないことがあげられる。

第 9 章 血小板数調節モデル

この章では血小板数調節モデルを提案する。先ず 9・1 で正常な調節機構と考えられるモデルを明らかにする。ひきつづき、そのモデルのパラメータの値の根拠を述べる。先ず 9・2 では正常な動作点の各値につき説明する。9・3 および 9・4 では 7・2 で述べた脱血および輸血に対する血小板数の応答に対応するシミュレーションについて言及し、全てのモデルのパラメータを決定した根拠を説明をする。

9・1 血小板数調節モデル

血小板の生産機構は第 9・1 図で表される。血小板の母細胞である巨核芽球数は末梢血血小板数の関数として次式で与えられる。

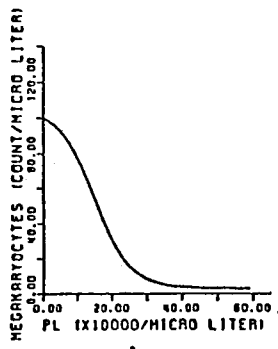
$$Meg = \frac{A_p}{1 + B_p \cdot \exp(C_p \cdot pl)} + D_p \quad (9.1)$$

ここに Meg は末梢血液 $1 \mu l$ 当り 1 日に生産される巨核芽球の数であり、 pl は末梢血血小板の数(単位: 10^4 個/ μl)である。 A_p , B_p , C_p , D_p は血小板の生産特性を表すパラメータであって、正常では

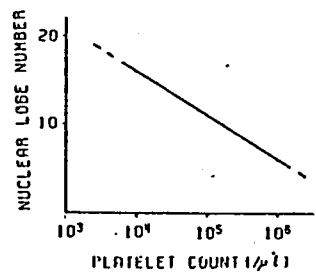
09

REGULATION MODEL OF PLATELET COUNT

PRODUCTION RATE
OF MEGACARYOCYTE



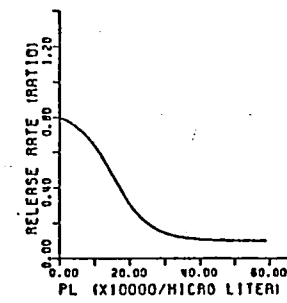
NUCLEAR
REPRODUCTION



MATURATION
TIME

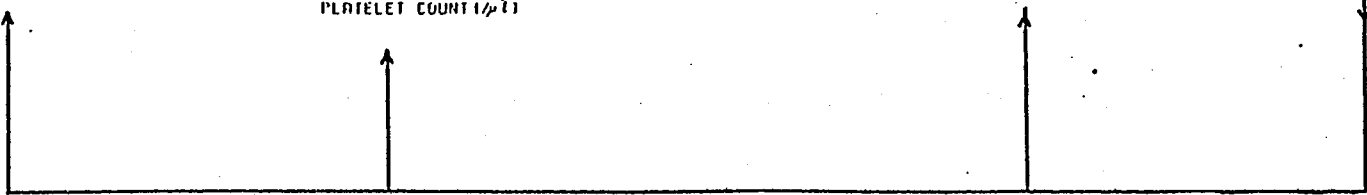


PLATELET
RELEASE



PLATELET
DESTRUCTION

PERIPHERAL
PLATELET COUNT



第9.1図 血小板数調節モデル

$$A_p = 102.25 \text{ 個}/\mu\text{L} \cdot \text{日}$$

$$B_p = 0.05413$$

$$C_p = 0.1944 \mu\text{L}/\text{個}$$

$$D_p = 3.000 \text{ 個}/\mu\text{L} \cdot \text{日}$$

と考えられている。

(9.1) で決められ、生産された巨核芽球は有糸分裂を行って核の増殖をする。その数 N_L は次式で与えられる。

$$N_L = -5 \log_{10} (p_L \times 10^4 / \mu\text{L}) + 36 \quad (9.2)$$

例えば正常血小板数の場合 ($p_L = 25$) , $N_L = 9.01$ となる。この数は巨核球1個当りの平均核数であって、この核数にまで分裂するに要する時間は2.5日とされている。

なお、血小板数 p_L が変動する場合には、 N_L の数も変化するが、核の増殖には加速および減速を行って調節するといわれているので、核の増殖時間は変化させず、2.5日に固定した。更に有糸分裂を終えた巨核芽球は細胞充実期に入り、前巨核球と呼ばれるが、この期間は2.5日である。

成熟した巨核球は、末梢血液中の血小板数の多寡に応じて血小板を末梢血液中へ放出する。1個の巨核球は平均 N_L 個の核を持ち、1個の核は250個の血小板を持っている。末梢血血小板数と放出率 RR (/日) の関係は、

$$RR = \frac{AR}{1 + BR \cdot \exp(CR \cdot pl)} + DR \quad (9.3)$$

で与えられる。また各パラメータの値はそれぞれ

$$AR = 0.7429 / \text{日}$$

$$BR = 0.06134$$

$$CR = 0.1861 \mu\text{e} / \text{日}$$

$$DR = 0.1000 / \text{日}$$

である。

以上モデルの要素の特性の数式表現を与えたが、式中のそれぞれのパラメータと数式の特徴との関係が必ずしも明らかではない。第9.2図には(9.1)および(9.3)の特徴を表す4個のパラメータを示した。すなわち、最大値 Q_{\max} 、最小値 Q_{\min} 、正常値 Q_{norm} 、そして特性曲線の変曲点を表す Q_{inf} の4個である。これら4個のパラメータと式(9.1)および(9.3)の各パラメータの関係は次の通りである。今(9.1)および(9.3)の式を次式で代表させる。

$$S = \frac{A}{1 + B \cdot \exp(C \cdot pl)} + D \quad (9.5)$$

Q_{\max} 、 Q_{\min} 、 Q_{norm} 、 Q_{inf} は既知とした時、これらの値と(9.5)との関係^{*}を整理するとBについての次の

^{*} (9.6)の導出は附録2を参照。

方程式を得る。

$$(Q_{\max} - Q_{\min}) \cdot B - (Q_{\text{norm}} - Q_{\min}) \cdot B^{1-(p_{\text{ln}}/Q_{\text{inf}})} - Q_{\max} + Q_{\text{norm}} = 0 \quad (9.6)$$

これをニュートン・ラフソン法³⁵⁾により B について解くと、
残りのパラメータは次式から得られる。

$$A = (Q_{\max} - Q_{\min})(1 + B)$$

$$C = -\ln B / Q_{\text{inf}}$$

$$D = Q_{\min}$$

ここに p_{ln} は末梢血血小板数の正常値である。

第 9・3 図には、今述べた表現法で、巨核球生産特性ならびに血小板放出特性の各パラメータを表示した。

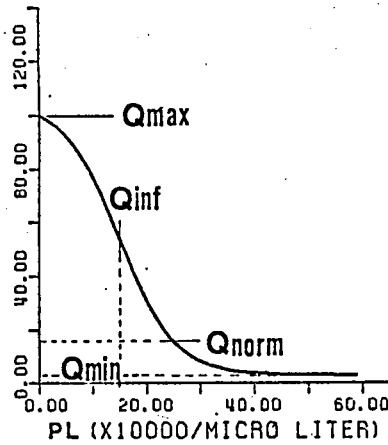
9・2 モデルの特性—正常値—

末梢血血小板数は個人により差は認められるが、その値はほぼ一定である。その正常域は $15 \sim 40 \times 10^4$ 個/ μL であるが、その分布の平均値は 25×10^4 個/ μL である³⁶⁾。従って、以後 $p_{\text{ln}} = 25 \times 10^4$ 個/ μL とする。

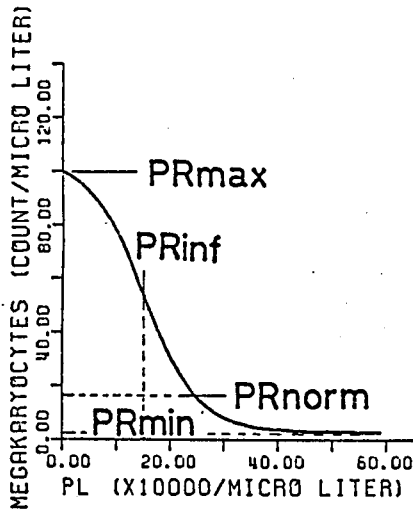
次に (8・13) および (8・14) より、定常状態における末梢血血小板量 p_{L} と血小板放出量 R_{L} および崩壊量 D との間の関係は

$$D = p_{\text{L}} \cdot \theta + R_{\text{L}} \cdot e^{-\theta T} = R_{\text{L}} \quad (9.7)$$

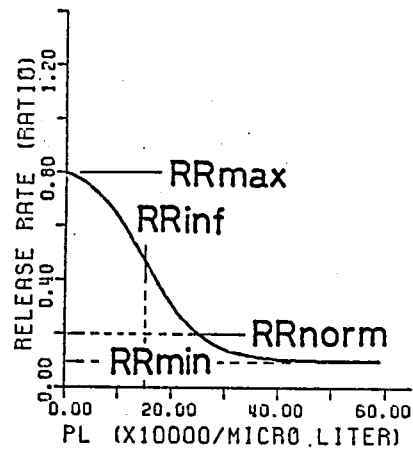
63



第9.2回 巨核球生産特性および血小板放出特性
とパラメータとの関係



$PR_{max} = 100/\mu l \cdot day$
 $PR_{min} = 3/\mu l \cdot day$
 $PR_{norm} = 15.9/\mu l \cdot day$
 $PR_{inf} = 15 \times 10^4/\mu l$



$RR_{max} = 0.8/day$
 $RR_{min} = 0.1/day$
 $RR_{norm} = 0.2/day$
 $RR_{inf} = 15 \times 10^4/\mu l$

第9.3回 血小板調節モデルの巨核球生産特性
および血小板放出特性の正常値

であり、8・1 で述べたように $\theta = 0.1/\text{日}$ 、最大寿命 $T = 12\text{日}$ として $p\ell = 25 \times 10^4 \text{個}/\mu\ell$ とすると、(9・7)式は $R\ell$ について解ける。

すなわち、

$$R\ell = D = 3.58 \times 10^4 \text{個}/\mu\ell \cdot \text{日}$$

一方巨核球1個当りの平均核数は(9・2)式で与えられるから、核の数は9.01個となる。核1個当りの血小板数は250個に対応したから、1個の巨核球は2,252.6個の血小板を有する。1日の血小板の消費量 $3.58 \times 10^4 \text{個}/\mu\ell$ を1個の巨核球の数で割ると15.9個/ $\mu\ell$ となり正常域における巨核球生産個数が与えられる。

巨核球の分化から血小板の放出までに要する日数は10日とした。¹⁷⁾ その内成熟した巨核球が血小板を放出するのに、5日を要する²³⁾ ので、巨核芽球の有糸分裂ならびに細胞充実期に5日を要することになる。これら2段階における日数は、Rolović & Baldini³⁷⁾ の実験結果よりそれぞれ2.5日とした。

1個の巨核球は5日かかって血小板を放出するから、血小板放出率は0.2/日となる。

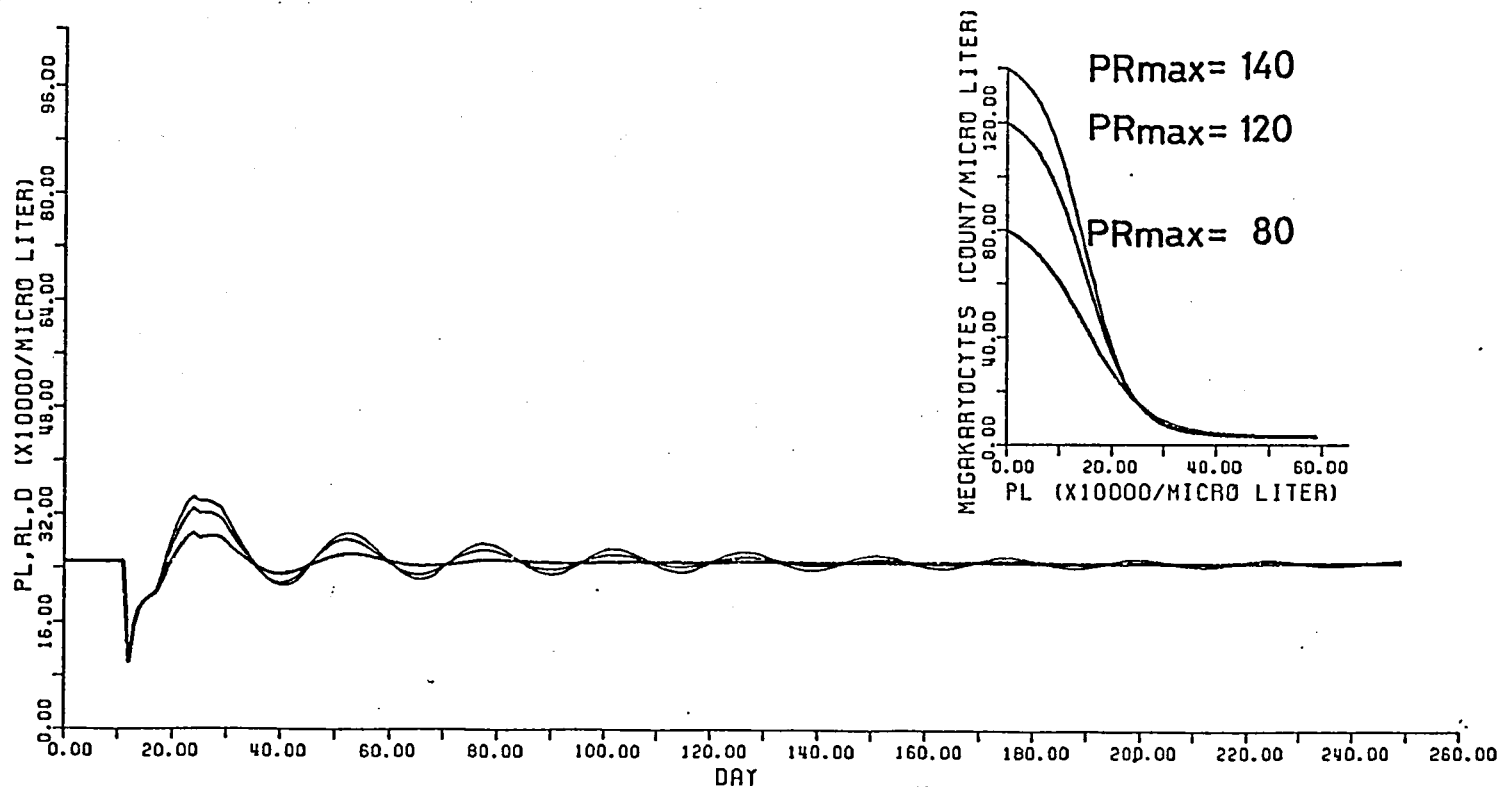
9・3 モデルの特性—最大値—

巨核球の最大生産数 末梢血血小板数が極端に少ない時

の巨核球の生産数についての報告は未だ見当らない。赤血球の最大の生産率はHodgson と Eskuche³⁸⁾ がネズミの動物実験により求めている。彼らの実験によれば、最大生産個数は正常値の6倍である。また、白血球の生産特性については、Morley²⁰⁾ らがやはりネズミの実験より最大生産個数は正常値の6倍と推定している。血小板についても以上の2つの実験事実からの類推で、正常値15.9個/ μ lの約6倍である100個/ μ lとした。

更に、シミュレーションにより血小板の脱血実験を行った。第9・4図にその結果を示す。調節モデルの他のパラメータは正常値に設定し、巨核球最大生産個数を変えた時の応答の比較を行った。最大生産個数を80, 100(図では省略), 120, 140個/ μ lとした時、脱血に対する応答としての行き過ぎ量を7・2で述べた動物実験の報告と比較した。最大生産個数を80とすると行き過ぎ量は少なすぎ、140とすると正常値へ落ち着くまでに時間がかかりすぎることから、最大生産個数を100個/ μ lとするのは妥当であろう。

血小板の最大放出率 成熟した巨核球が血小板を放出するにはふつう5日かかるとされている。そして動物実験によれば、重篤な血小板減少症では血小板の放出速度は正常に比し3~4倍の速さになるといわれている。²³⁾ すなわち、



第9・4回 脱血に対する応答(1)

巨核球生産特性の PR_{max} の値を80, 120, 140/ μl とした時の末梢血血小板数の応答を示す。他のパラメータは正常値(以下同)。脱血直後の血小板数は正常値の40%とした。図右上の特性曲線の太さと応答曲線の太さは対応する。

正常の0.2/日に対し0.6~0.8/日となることを意味する。

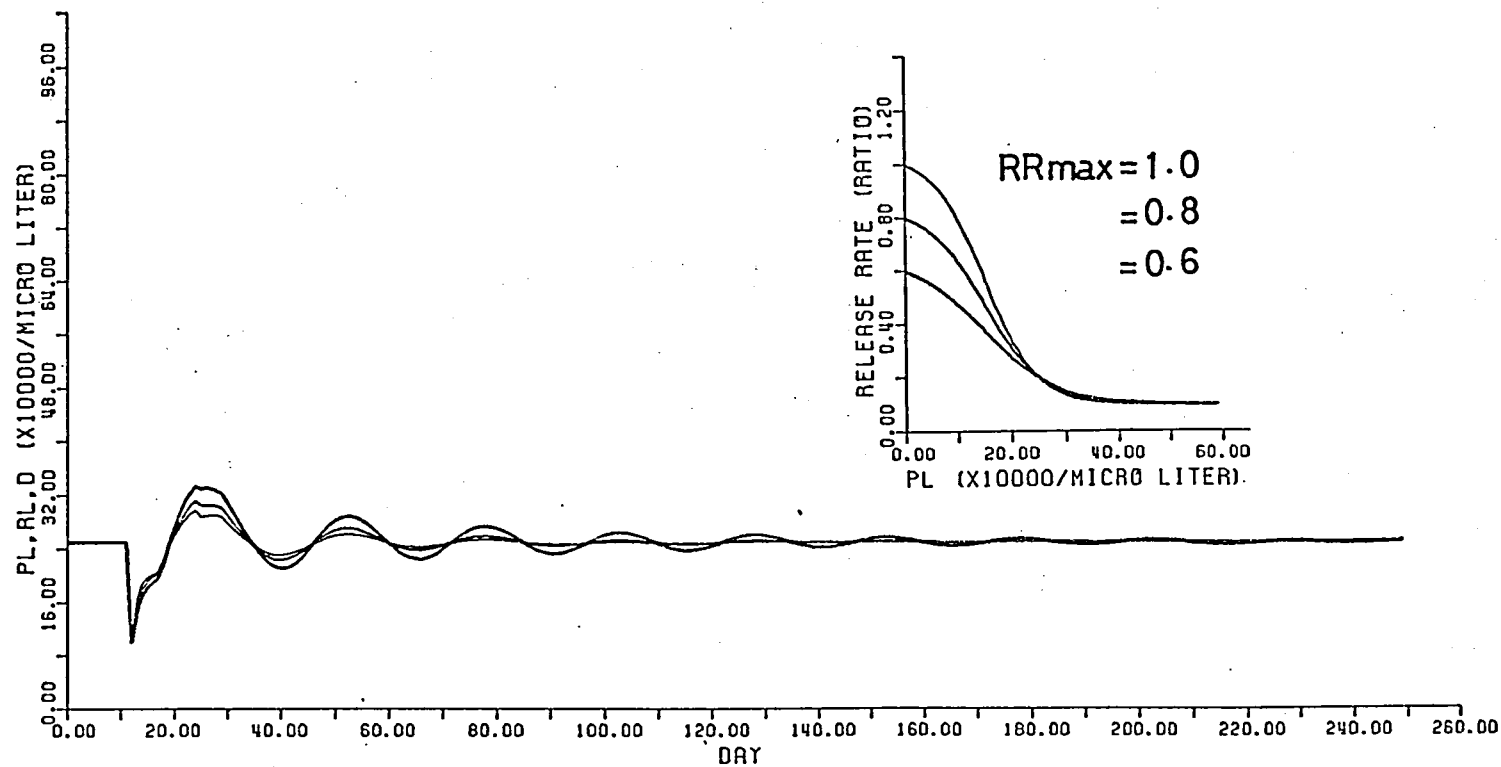
一方脱血のシミュレーションを行った結果を第9.5図に示す。この実験では、最大放出率を0.6, 0.8, 1.0として比較した。放出率の変動巾が小さくなると、脱血に対する応答が振動的となる。また最大放出率を1.0とすると行き過ぎ量が低くなる。従って0.8は最大放出率として妥当な値である。

9.4 モデルの特性—最少値—

巨核球最少生産数 末梢血血小板数が極端に多くなった時の正確な血小板生産量についての報告はない。ここでは7.2で述べた輸血による多血小板状態から平衡状態への過程について検討した。第9.6図は最少生産数を1, 3, 5個/ μl とした時のシミュレーション結果である。これらの結果から解は一意的に決定困難だが、輸血に対する応答において、振巾変動が比較的早くおさまる、かつ血小板数の正常値から下への行き過ぎ量が認められる値として、3個/ μl を選んだ。

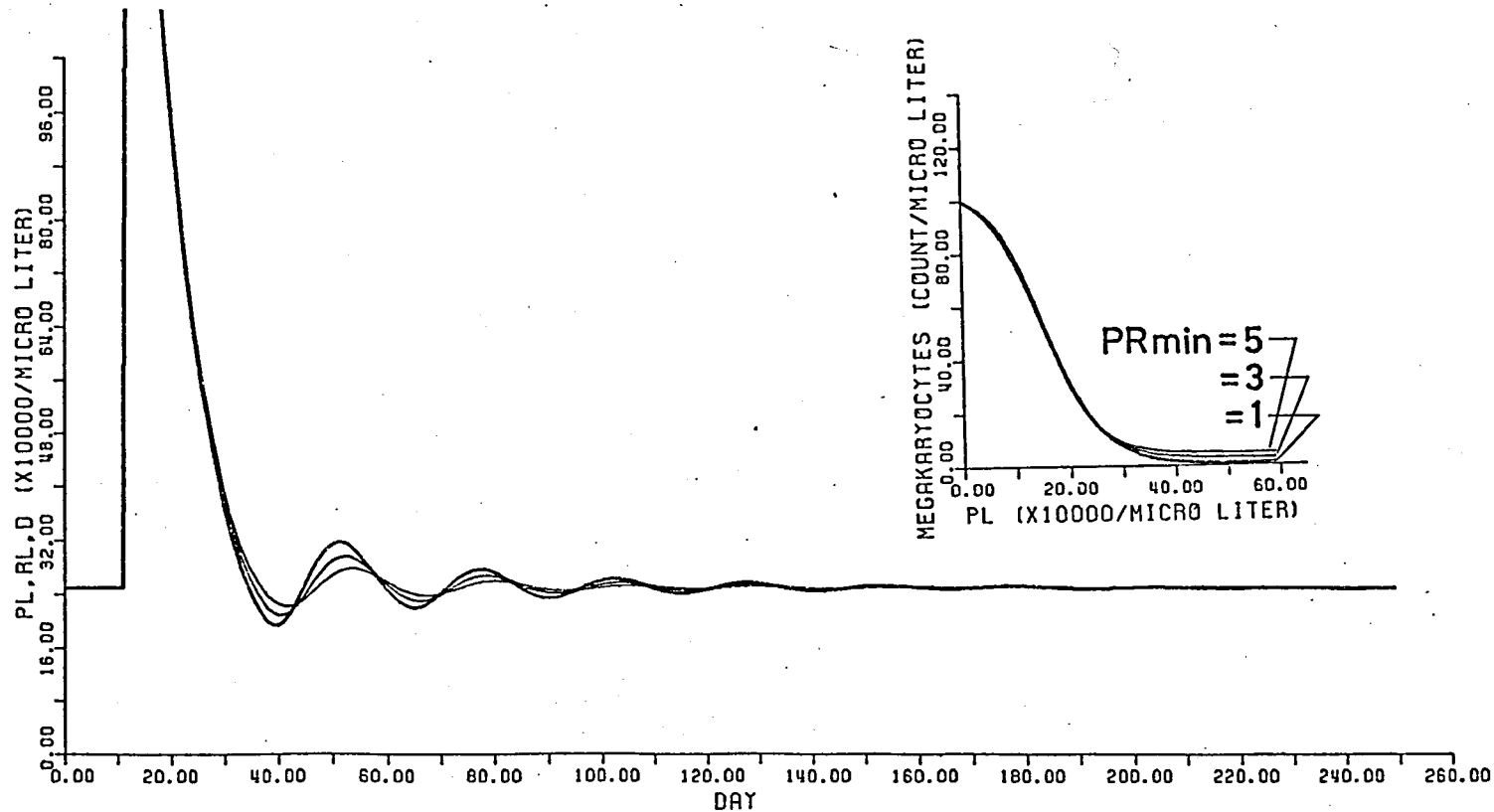
血小板最少放出率 次に放出特性の内最少放出率についてのシミュレーション結果を第9.7図に示す。上と同様他の特性は正常値に設定した。最少放出率が0.05では輸血の応答における下方向への行き過ぎ量が認められず、

69



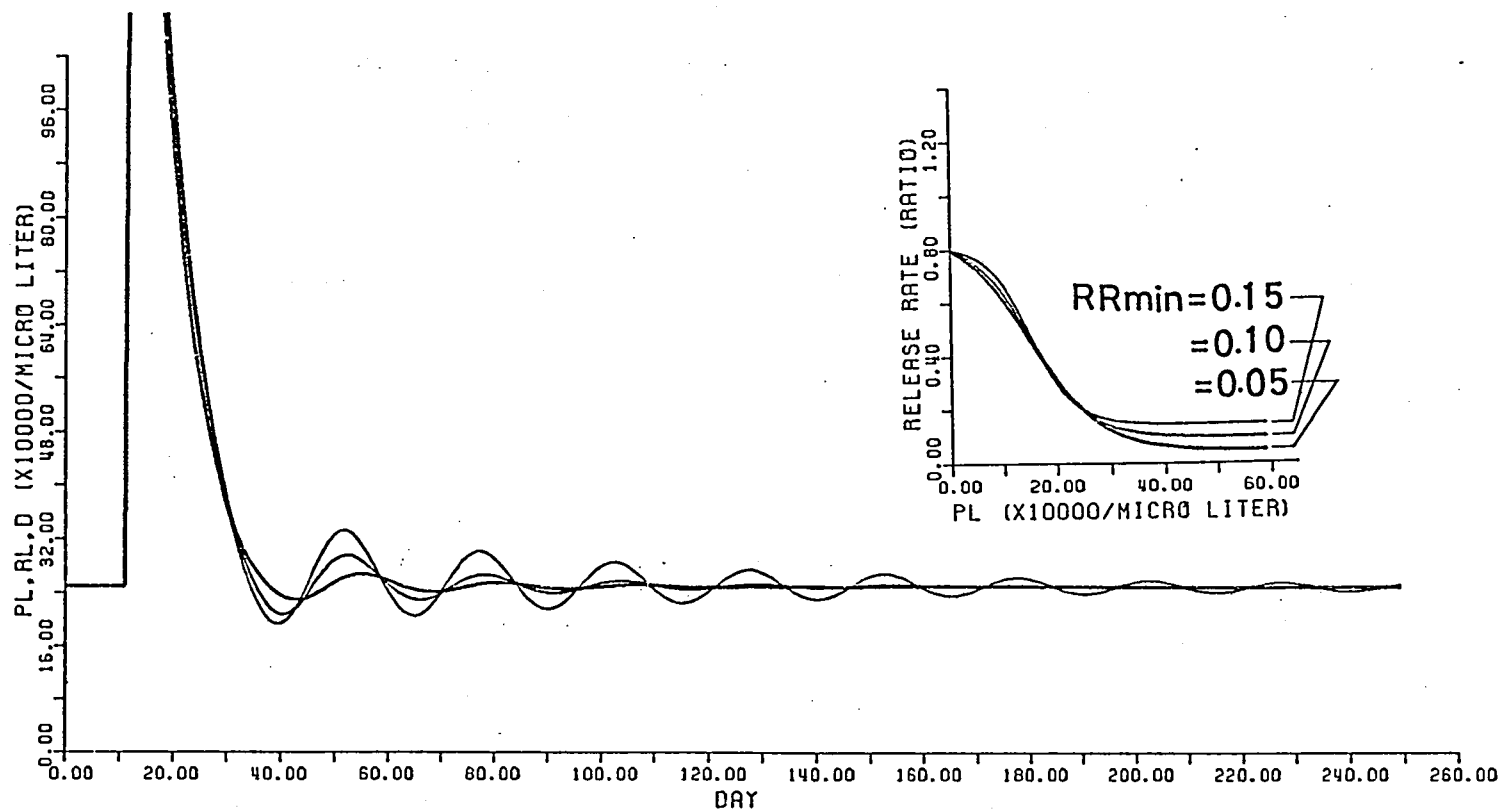
第9・5回 脱血に対する応答(2)

血小板放出特性の RR_{\max} を 0.6, 0.8, 1.0/日とした時の末梢血血小板数の応答。



第9・6回 輸血に対する応答(1)

巨核球生産特性の PR_{min} を1, 3, 5/ μ l とした時の応答。輸血直後の血小板数は正常値の8倍とした。



第9・7回 輸血に対する応答(2)

血小板放出特性の RR_{min} を 0.05, 0.1, 0.15 とした時の応答.

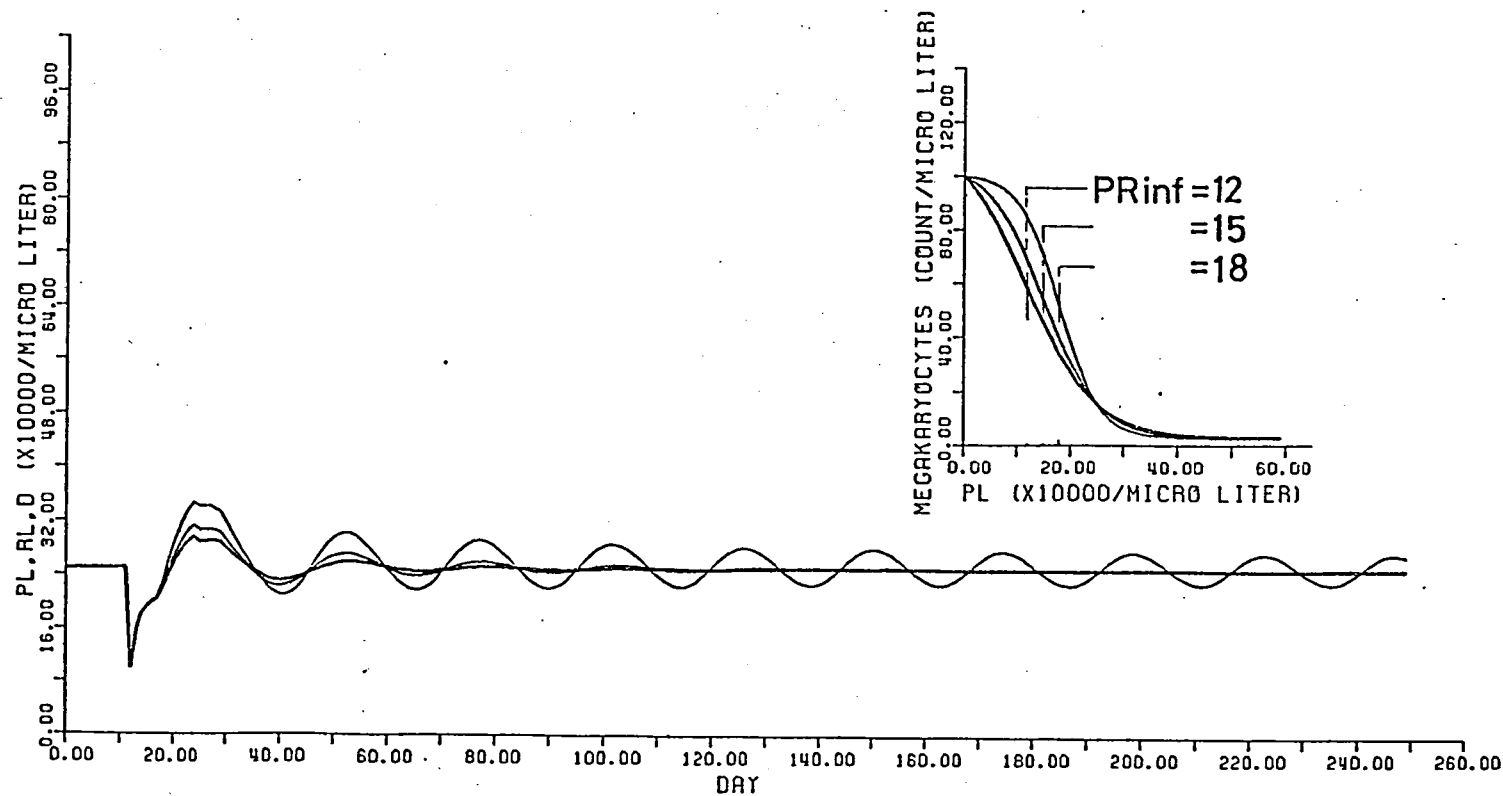
0.15 では長期にわたり血小板数の周期振動が残る。下方への行き過ぎ量が十分ではないと思うが、最少放出率を 0.1/日とした。

9・5 モデルの特性—最大勾配—

最後に巨核球生産特性と血小板放出率を決める残る1つのパラメータ、変曲点の位置についての検討結果をつけ加えておく。医学的には、末梢血血小板数の微小変化に対し、巨核球の生産の増減の変化、ならびに血小板の放出特性の増減の変化の最大値を与える特性と言い換え得る。

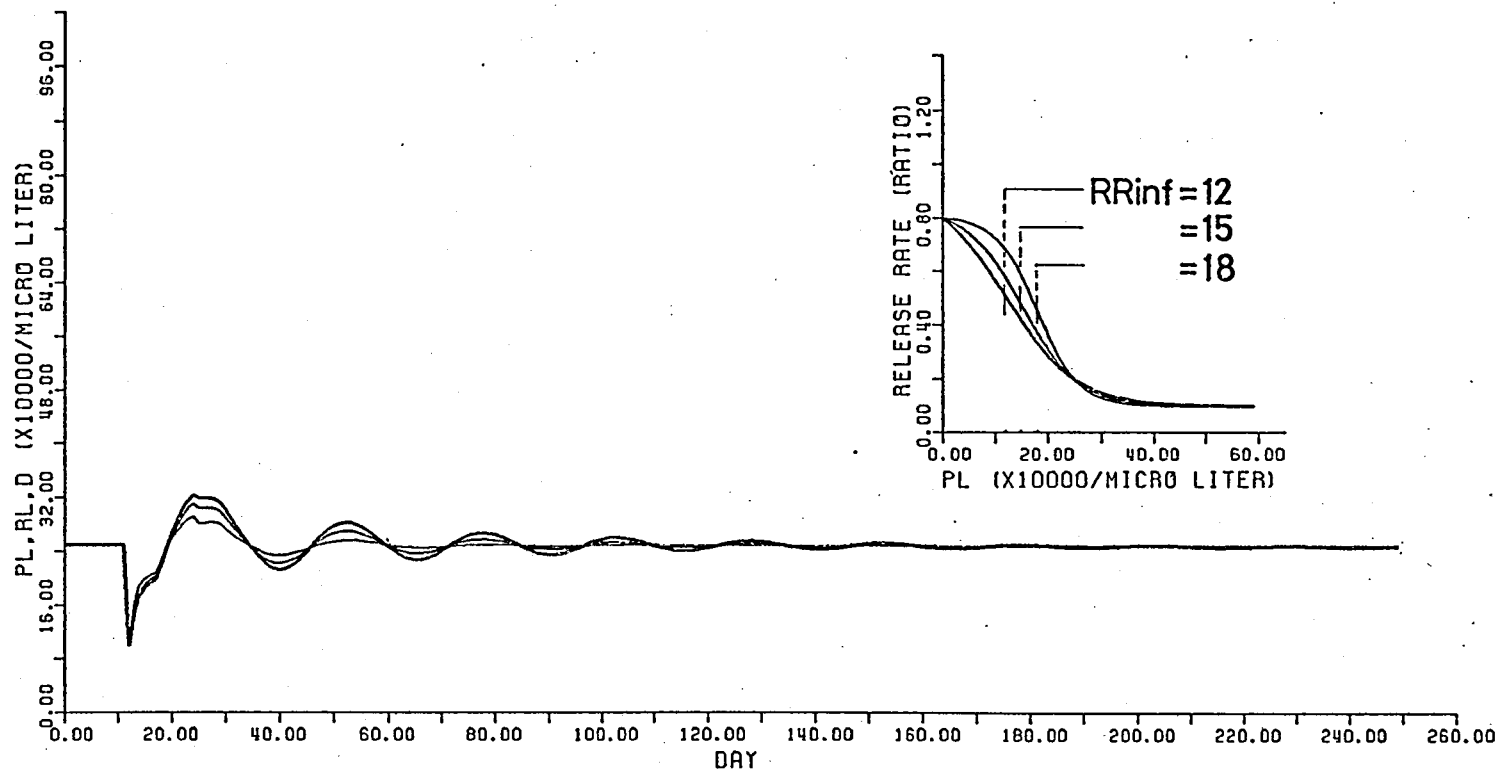
第9・8図には巨核球生産特性の変曲点の位置についてのシミュレーション結果を示す。変曲点の位置として血小板数が $12.0, 15.0, 18.0 \times 10^4$ 個/ μl の値を取った時の脱血に対する応答である。 12.0×10^4 個/ μl では特性の勾配が小さくなり、血小板数の行き過ぎ量が小さくなる。また、 18.0×10^4 個/ μl では、脱血に対する応答における血小板数の周期変動が長く続き適切ではない。従って 15.0×10^4 個/ μl が変曲点の値として妥当であろう。

血小板放出特性の変曲点の位置についてはシミュレーション結果を第9・9図に示す。このパラメータについては決め手を欠くが巨核球生産特性と同様 15.0×10^4 / μl とした。



第9・8回 脱血に対する応答(3)

巨核球生産特性の PR_{inf} を 12, 15, 18 ($\times 10^4/\mu\text{l}$) とした時の応答.



第9・9圖 脱血に対する応答(4)

血小板放出特性の RR_{inf} を 12, 15, 18 ($\times 10^4/\mu l$) とした時の応答.

以上この章では血小板数調節モデルを提案し、その数値上の根拠を示した。

第10章 血小板数振動要因 の推定

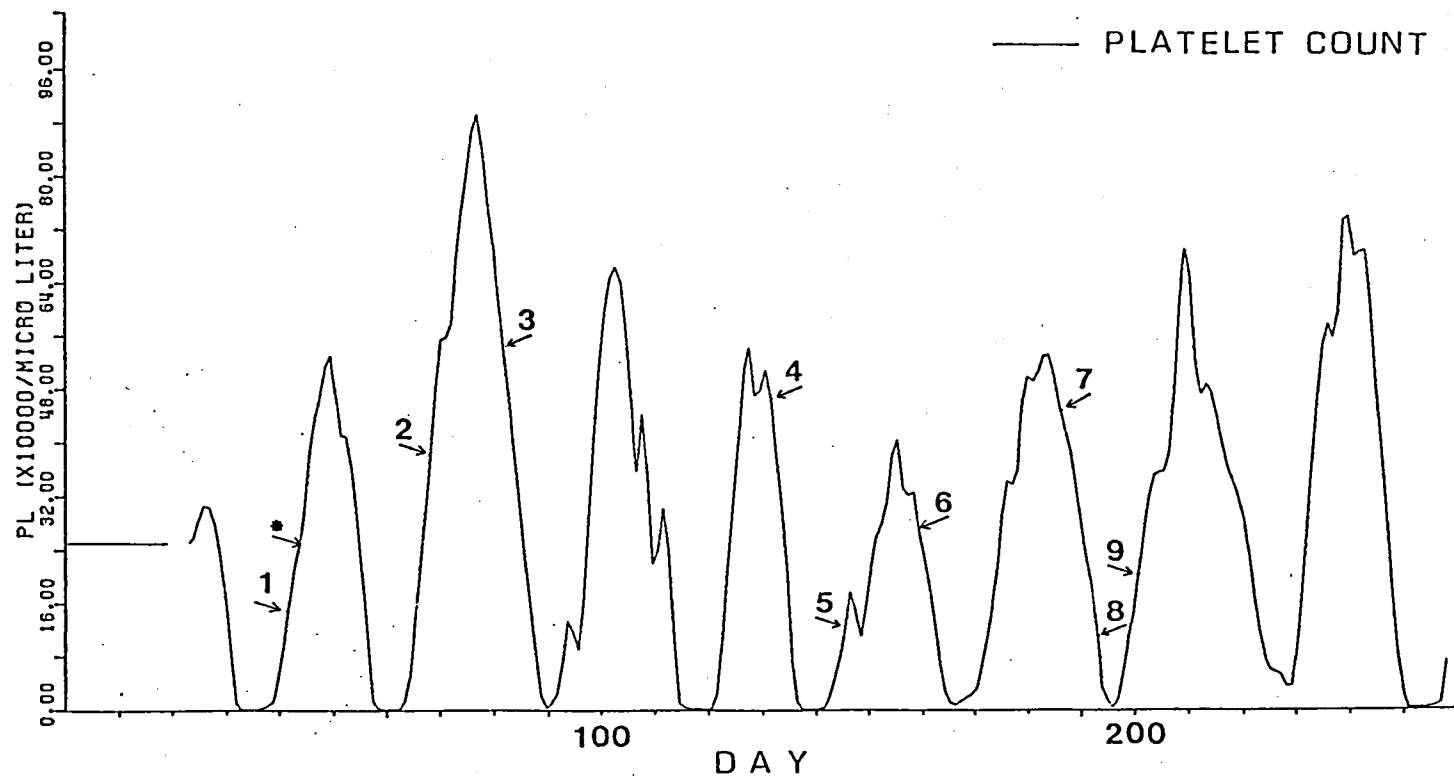
10・1 周期性血小板減少症例の血小板数 ならびに血小板生存曲線

被験者は21才女子である。末梢血血小板数の測定には、平均2日に1回採血して行い、Brecher Cronkite法に準じ血小板数を位相差顕微鏡で直接算定した。測定期間は244日間にわたり、測定量の得られなかった日の値は3次スプライン補間³⁹⁾により推定した。第10・1図に測定結果を示す。

この図より、血小板数変動の周期は23日から33日と変化していることがわかる。更に一周期内的の最大血小板数は約30万個/ μ l から89万個/ μ l と3倍の差がある。一方、最少の血小板数は1000個/ μ l 以下であった。

血小板の生存曲線は、血小板数を測定した期間内に、9回測定した。標識の方法および測定法は、国際標準化委員会の推奨する方法によった。³¹⁾ 第10・1図には血小板生存曲線測定開始日を番号で示した。最初の6回は自己血小板に標識し、残り3回は正常者の血小板に標識し測定された。

測定開始日の測定は輸注後経時的に採血して行い、その



第10・1図 周期性血小板減少症患者の末梢血血小板数

血小板数の測定は2,3日間隔でなされた。未測定日の値はスプライン補間法により求めた。番号付きの矢印は血小板生存曲線の測定開始日を示す。1から6は自己血小板への標識により、7,8,9は健常人血小板に標識しそれぞれ測定された。

最大回復時の値を輸注時にまで外挿して測定開始時の値として求めた。その後毎日定時に採血し、放射能強度を測定した。

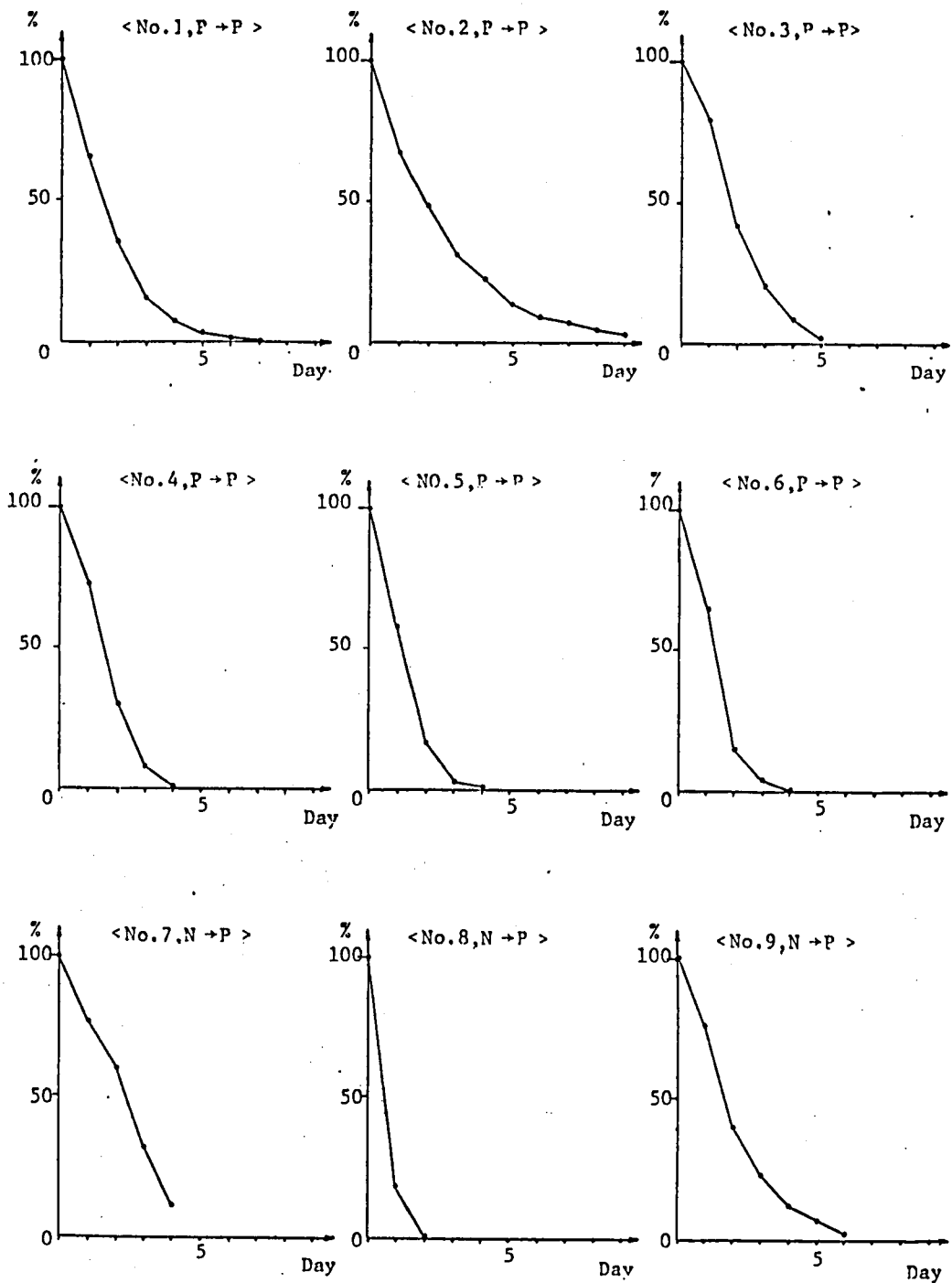
こうして得られた9本の血小板生存曲線を第10・2図に示す。ここで得られた血小板生存曲線を、測定開始時の血小板数と比べて見ると、血小板数の増加時には、生存曲線の減少勾配は緩くなり、血小板数の減少時には、生存曲線の勾配が急峻となり、減少が加速されることがわかる。これについての詳しい検討は次節で行う。

10・2 血小板崩壊率の周期的亢進

この節ではまず血小板生存曲線より近似的な崩壊率を求め崩壊率が変動していることを確かめる。更に近似的に求めた血小板崩壊率と末梢血血小板数との関係を求め、血小板崩壊率が周期的に変動していることを示す。

第10・2図では血小板生存曲線の減衰の程度が、血小板数の変動の位相により異なると見られた。ここではそれを定量的に確かめる。そのため、血小板生存曲線が測定されている期間には、血小板崩壊率が一定であるとの仮定をおく。今時刻 t における血小板の生産量を $R_L(t)$ とおくと、

(8・2)で $n=1$ とおいた $F(t)$ を使って末梢血血小板数 $p_L(t)$ は、



第10・2図 周期性血小板減少症患者の

血小板生存曲線

各生存曲線の番号は、第10・1図の測定番号に対応する。

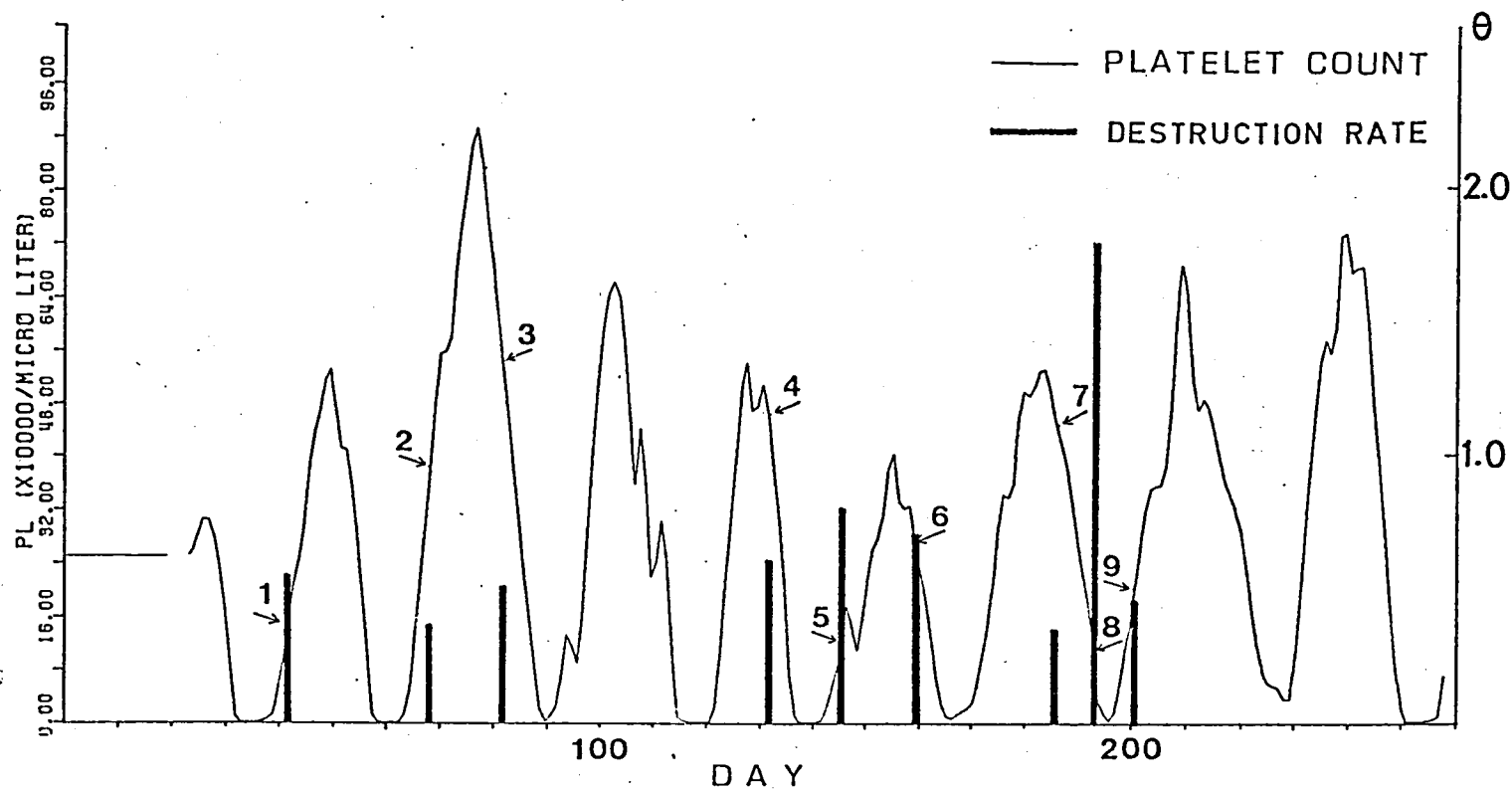
$$pL(t) = \int_{t-T}^t RL(\tau) \cdot F(t-\tau) d\tau \quad (10.1)$$

と表せる。これを粗い近似ではあるが、1日単位の近似式に書きなおすと、

$$\begin{bmatrix} F(1) & 0 & \cdots & F(T), \cdots & F(2) & F(1) \\ F(1) & F(0) & \cdots & 0, \cdots & F(3) & F(2) \\ \vdots & & & & & \vdots \\ 0 & \cdots & \cdots & \cdots & F(1) & F(0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} RL(1) \\ RL(2) \\ \vdots \\ RL(n) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} pL(1) \\ pL(2) \\ \vdots \\ pL(n) \end{bmatrix} \quad (10.2)$$

(10.2) の右辺は測定量であるから既知である。左辺は全て未知量だが、(8.2) の θ の値を仮定すれば $F(i)$ ($i = 1, \cdots, T$) は計算できて、 $F(i)$ を要素とする行列は既知となる。従って (10.2) は解ける。ただし $RL(-1) = RL(n)$, $RL(-2) = RL(n-1)$, \cdots , $RL(-T) = RL(n-T+1)$ を仮定した。この式を使って、 θ を変え、測定された血小板生存曲線に最も近い推定血小板生存曲線を求めることができる。

第10.3 図にその結果を示す。この図で明らかなように、血小板崩壊率は変化していると考えられる。今述べた方法では、血小板生存曲線を測定している間は、血小板崩壊率は一定であると仮定したが、図から分かるように、その仮



第10・3 図 血小板生存曲線測定時における推定平均血小板崩壊率
本文(10・2)により推定された。

定には無理があると考えられるので、次に別の観点から血小板崩壊率を推定する。

1日毎の近似的血小板崩壊率を求めることを試みる。そのため、(8・24)で寿命による崩壊の要因を無視した近似式を導入する。そのための誤差を少なくするため、各血小板生存曲線の測定点の最初の3点のみ利用することとし、従って最初の2日の崩壊率を推定する。利用する測定点を最初の3点に限定することにより、血小板年令構成の不明、ならびに放射性同位元素のカウント数の減少による誤差を少なくおさえることができると考えられる。

さて(8・24)の寿命による項を無視することにより次式を得る。

$$RSC(t) = \text{Exp} \left(- \int_0^t \theta(\phi) d\phi \right) \quad (10.3)$$

t の単位を1日として、

$$\theta_1 = \int_0^1 \theta(\phi) d\phi$$

$$\theta_2 = \int_1^2 \theta(\phi) d\phi$$

とおくと、

$$RSC(0) = 1$$

$$RSC(1) = \text{Exp}(-\theta_1) \quad (10.4)$$

$$RSC(2) = \text{Exp}(-\theta_1 - \theta_2)$$

となり、

$$\theta_1 = -\ln RSC(1)$$

$$\theta_2 = -\ln \{RSC(2)/RSC(1)\} \quad (10.5)$$

が得られる。

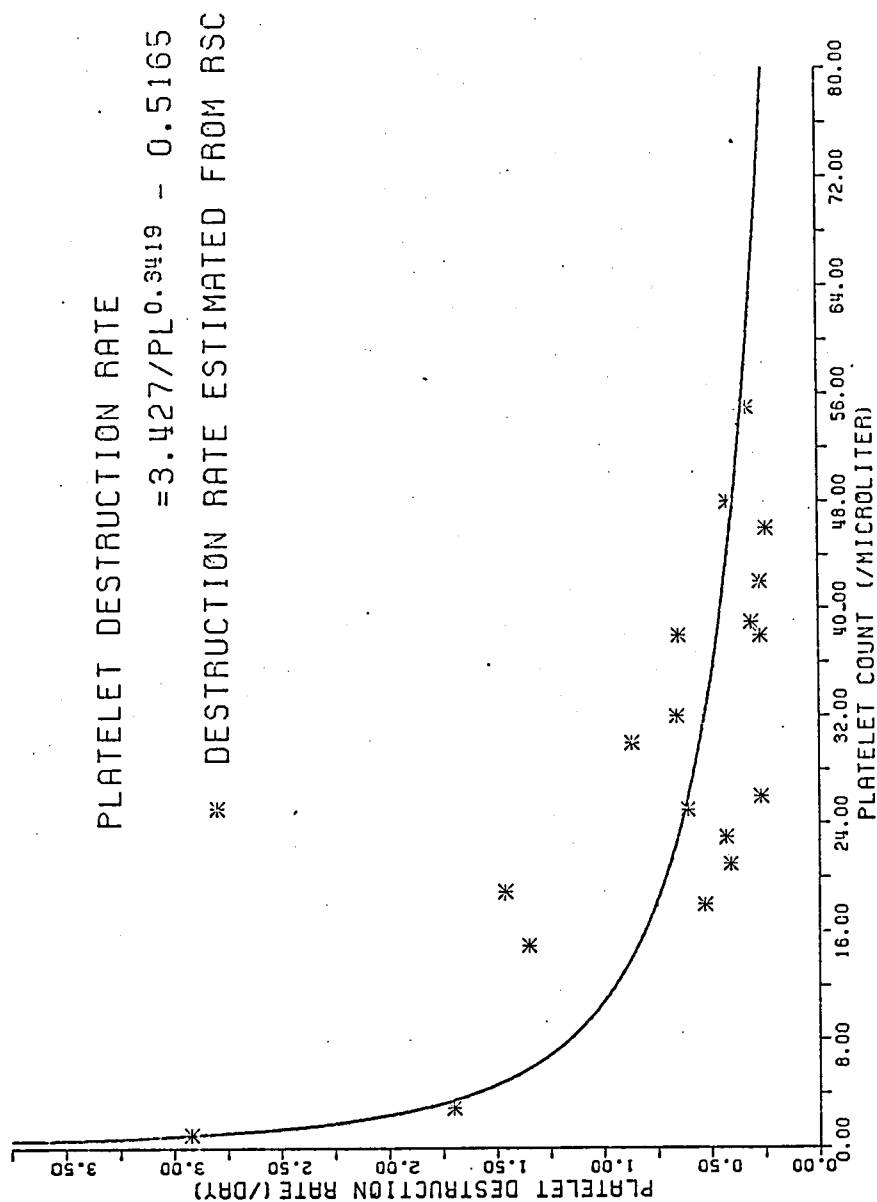
次に、崩壊率 θ と末梢血血小板数との関係を求めるため、崩壊率 θ に対応する血小板数として、崩壊率を求めるために利用した、引き続く2日の後の血小板数を採用した。なお、正常者の血小板を用いた血小板生存曲線に対してもこの近似式を適用した。こうして求めた血小板崩壊率と血小板数との関係を第10・4図に示す。また崩壊率 θ を血小板数より推定する式は次式で与えられる。

$$\theta = 3.426 / pl^{0.3419} - 0.5165 \quad (10.6)$$

ここに pl の単位は $\text{万個}/\mu\text{l}$ である。更に、(10・6)から血小板崩壊率を推定した結果を第10・5図に示す。

血小板生存曲線の測定を、血小板の減少期に合わせて開始することは困難な上、血小板数が極端に低い状態で、生存曲線測定のために採血することは更に困難である。従って、血小板の崩壊が亢進していると考えられる時期での生存曲線の測定は1回しか行い得なかった。しかし、この図より被験者の血小板数の周期変動の要因の1つは、周期的な血小板崩壊の亢進と推定することは妥当であろう。

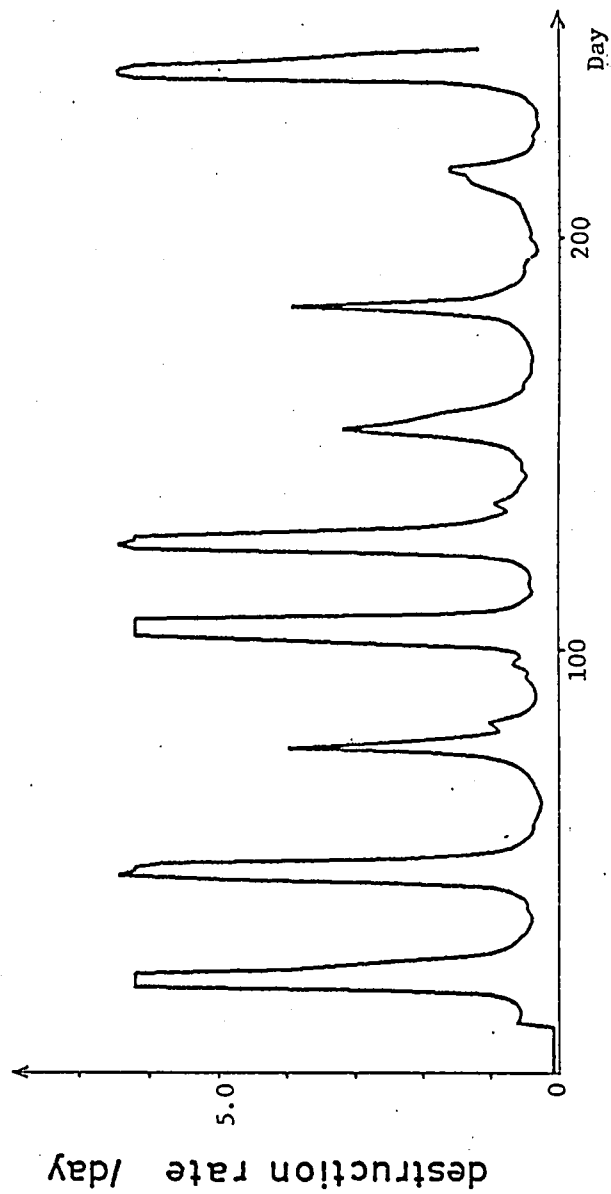
それでは周期性血小板減少症は、血小板の周期的崩壊の



第10・4図 末梢血血小板数と血小板崩壊率
との関係

各*の値は本文(10・5)より求められた。実曲線
は実験式である。

$$\theta = 3.427 / PL^{0.3419} - 0.5165$$



第10・5図 周期性血小板減少症患者の
推定血小板崩壊率の推移
(10・6)より算出された。

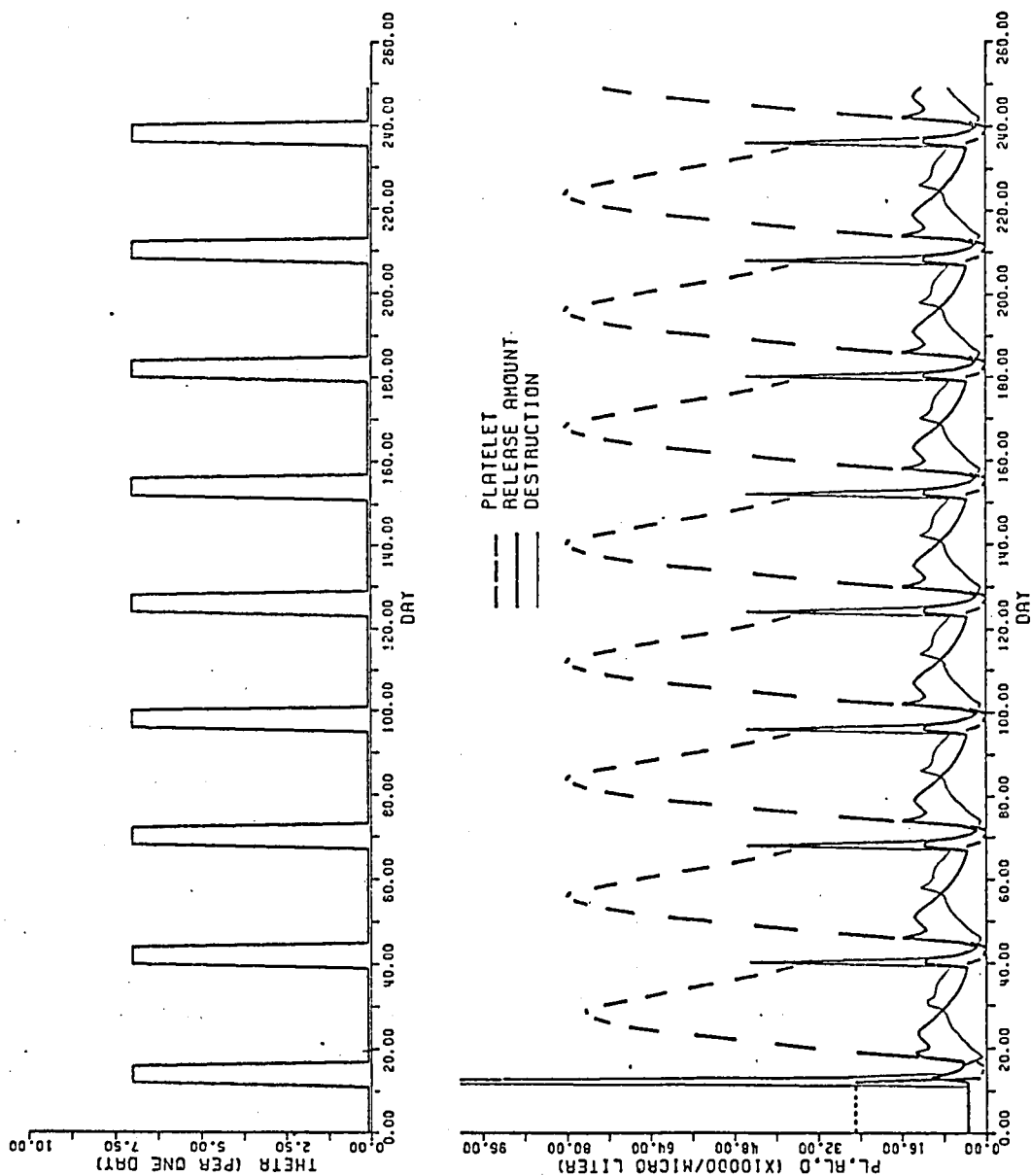
亢進だけで説明し得るのであろうか。その点については次節で検討する。

10・3 血小板崩壊率の周期的亢進と

血小板数調節モデルの応答

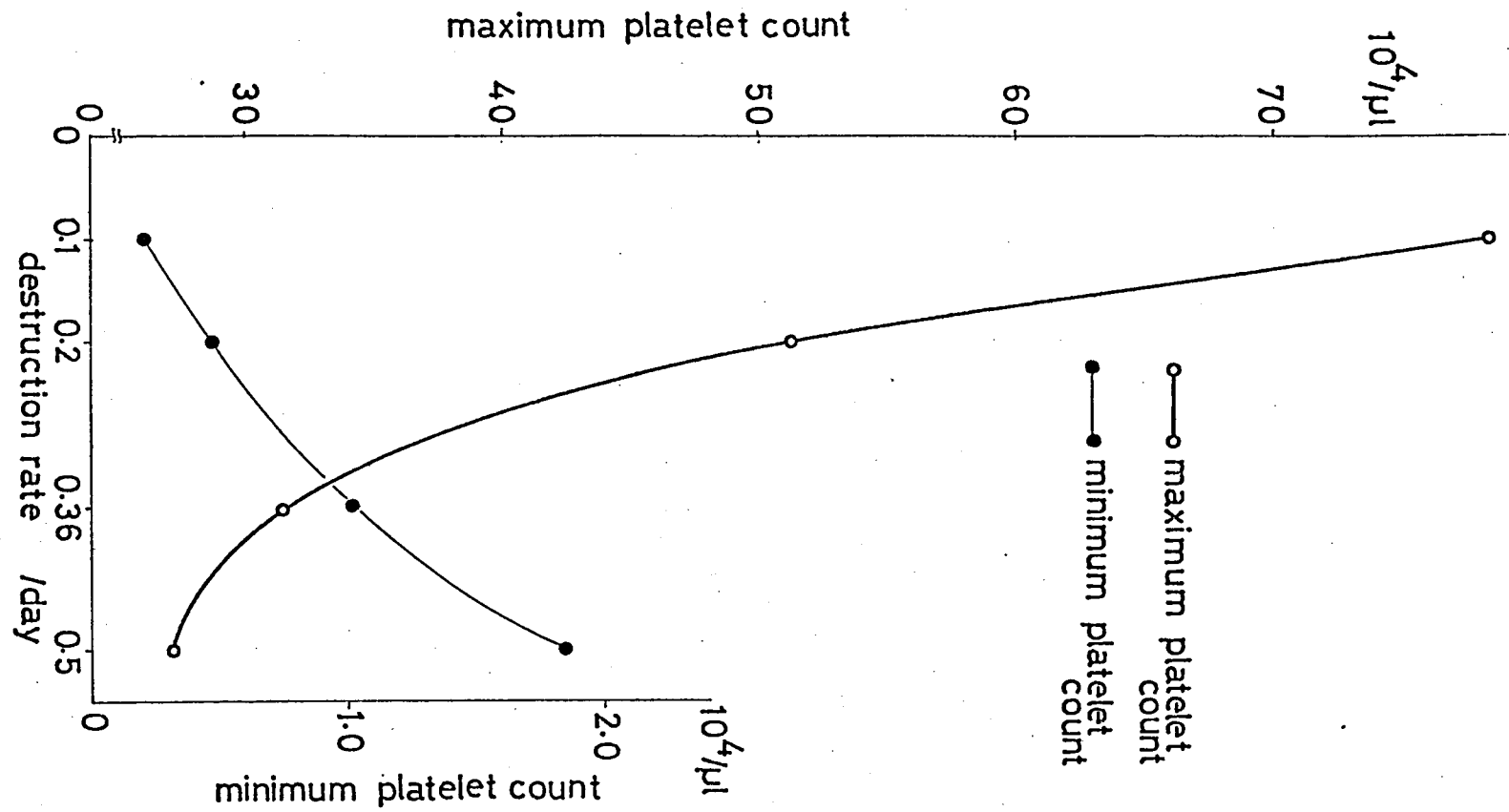
前節では周期性血小板減少症の要因の1つは、血小板崩壊率の周期的亢進であることを推定した。この節では、血小板崩壊率が単純な周期変化をすると仮定し、第9章で構成した血小板数調節モデルの末梢血における血小板の崩壊率を強制的にこの周期変化に従わせたと、血小板数がどのように変化するかを検討する。

血小板崩壊率の影響 被験者の血小板崩壊率の変化の平均周期は28日である。そこでシミュレーション計算においても、変化の周期は28日とし、連続した5日間の崩壊率は $\theta = 7.0/\text{日}$ とした。この値は(10・4)で血小板数が、 $1000 \text{ 個}/\mu\text{l}$ の時の値である。そして残りの23日間の崩壊率を0.1, 0.2, 0.36, 0.5/日とした。第10・6図には $\theta = 7.0$ および0.1/日の時の変化の様子を上図に示し、下図にはその時の末梢血血小板数の変化および放出量ならびに崩壊量の変化の様子を示す。またこのシミュレーションで得られた末梢血血小板数の最大値と最小値を示した図が第10・7図である。以後、崩壊率の亢進時の θ の値を θ_E



第10・6図 血小板調節モデルによる末梢血
血小板数のシミュレーション

上図は $\theta = 0.1/\text{日}$ を23日間, $7.0/\text{日}$ を引き続く5日間の値とし、周期的に変化させた様子を示す。下図は上図の周期的血小板崩壊率の変動を受けた時の末梢血血小板数 ($/\mu\text{l}$)、新生血小板放出量 ($/\mu\text{l} \cdot \text{日}$) および血小板崩壊量 ($/\mu\text{l} \cdot \text{日}$) の変動の様子を示す。



第10・7回 血小板崩壊率の周期変動時のモデル実験(1)

崩壊率回復期の値と血小板数最大値および最小値との関係

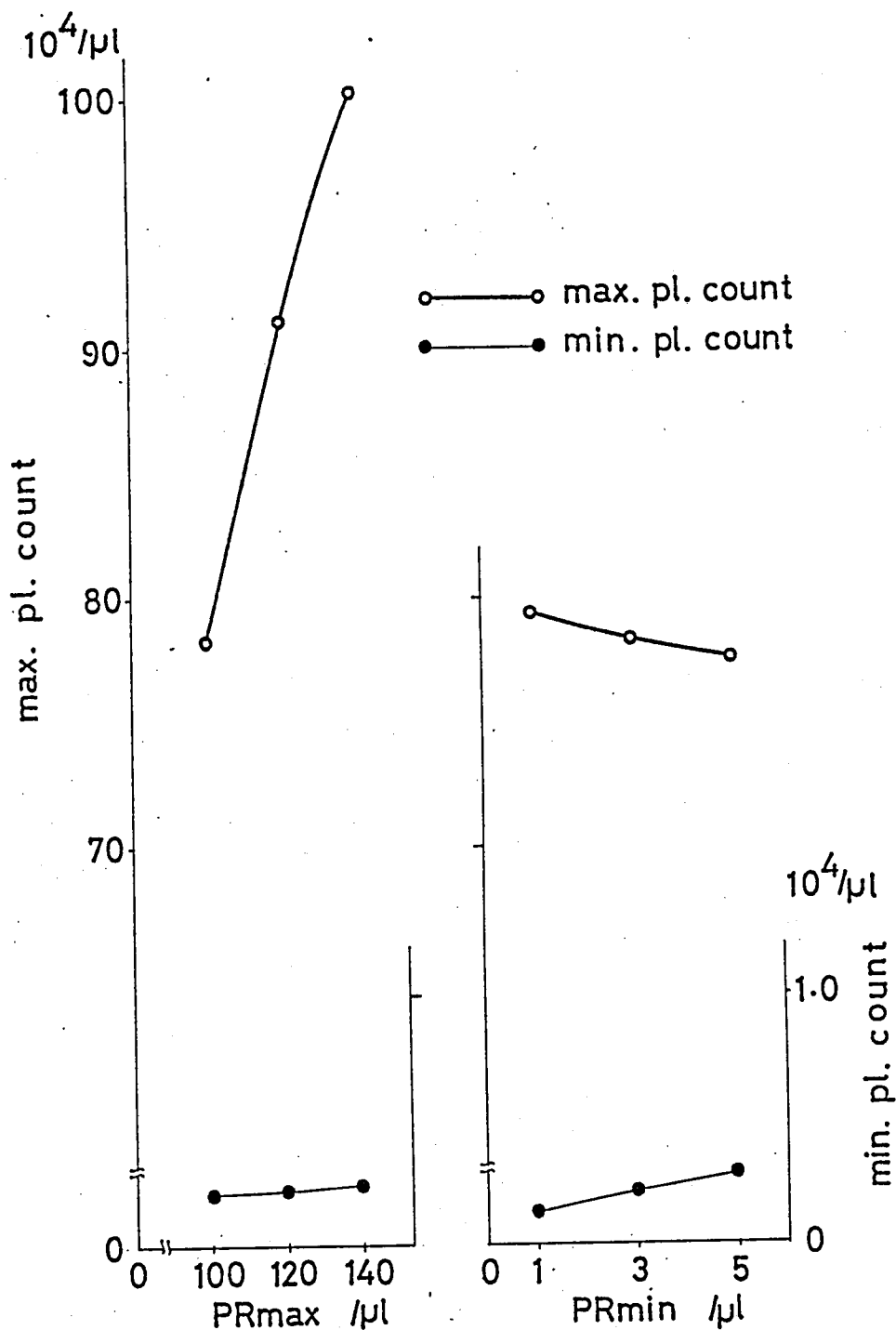
回復時の値を θ_R と記す。 θ_R が 0.1/日 という値は、崩壊率が回復時には正常に復していることを意味する。

さてこの図で注目すべきことは、 $\theta_R = 0.1$ でも $\theta_E = 7.0$ で崩壊が亢進すれば、血小板数の変動が顕著になることである。しかしわれわれが対象とした症例では血小板数の最大値が 89 万個/ μl にまで達しているので、崩壊率の周期的変動だけに血小板数の周期変動の原因を求めることは困難であろう。

巨核球生産量の影響 以後の血小板崩壊率の周期的亢進のシミュレーション計算においては $\theta_E = 7.0$, $\theta_R = 0.1$ として行う。第 10・8 図左図は巨核球生産特性の最大値 PR_{\max} を変えた時の末梢血血小板数の最大値と最小値の変化を示す。他のパラメータならびに他の特性は正常とした。 PR_{\max} の値は敏感に血小板数に影響することが分かる。10% の PR_{\max} の変化に対し、血小板数の最大値の変化は 8% である。

同特性の最小値 PR_{\min} の影響については、第 10・8 図右図に示す。 PR_{\min} の血小板数の最大値に対する影響は小さいと考えられる。

巨核球生産特性のもう一つのパラメータである PR_{\inf} の影響については PR_{\min} 同様大きな影響はなかったので、図は省略した。



第10・8 図 血小板崩壊率の周期変動時

のモデル実験(2)

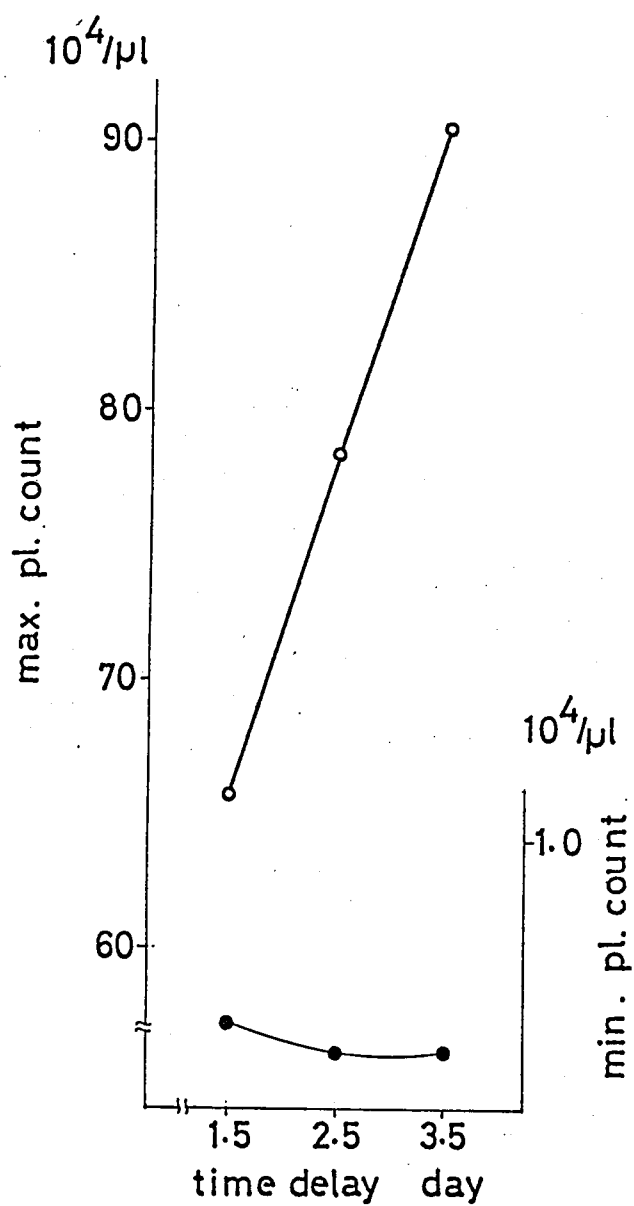
巨核球生産特性の影響。左図には PR_{max} の値のみ図中⇒

血小板数の最小値に与える影響が大きいパラメータは PR_{min} であったが、 $PR_{min} = 1, 3, 5 / \mu l \cdot 日$ に対して得られた最小値は $1.3 \times 10^3, 2.1 \times 10^3, 2.8 \times 10^3 / \mu l$ であった。 PR_{min} の値が最小血小板数に与える影響は大きくはないと考えられる。

巨核球成熟期間の長さの影響 巨核芽球と前巨核球の期間の影響について検討する。なお、巨核芽球の核数を規定する(9・2)の関係に異状をきたしたとの報告は見られないのでこの関係を変えることはしなかった。第10・9図には前巨核球の期間が変化した場合の結果を示す。この期間が10%変化した時の血小板数の最大値の変化は2.3%である。なお、巨核芽球の期間の変化に対する血小板数の最大値の変化は、前巨核球の期間の変化から受ける影響とほとんど変わらない。

血小板放出特性の影響 血小板放出特性の最大放出率 RR_{max} の値を変えた結果を第10・10図下図に示す。この図から RR_{max} が $0.8 / 日$ 以上の値では、血小板数の最大値には変化が見られず、 RR_{max} と最小放出率 RR_{min} の

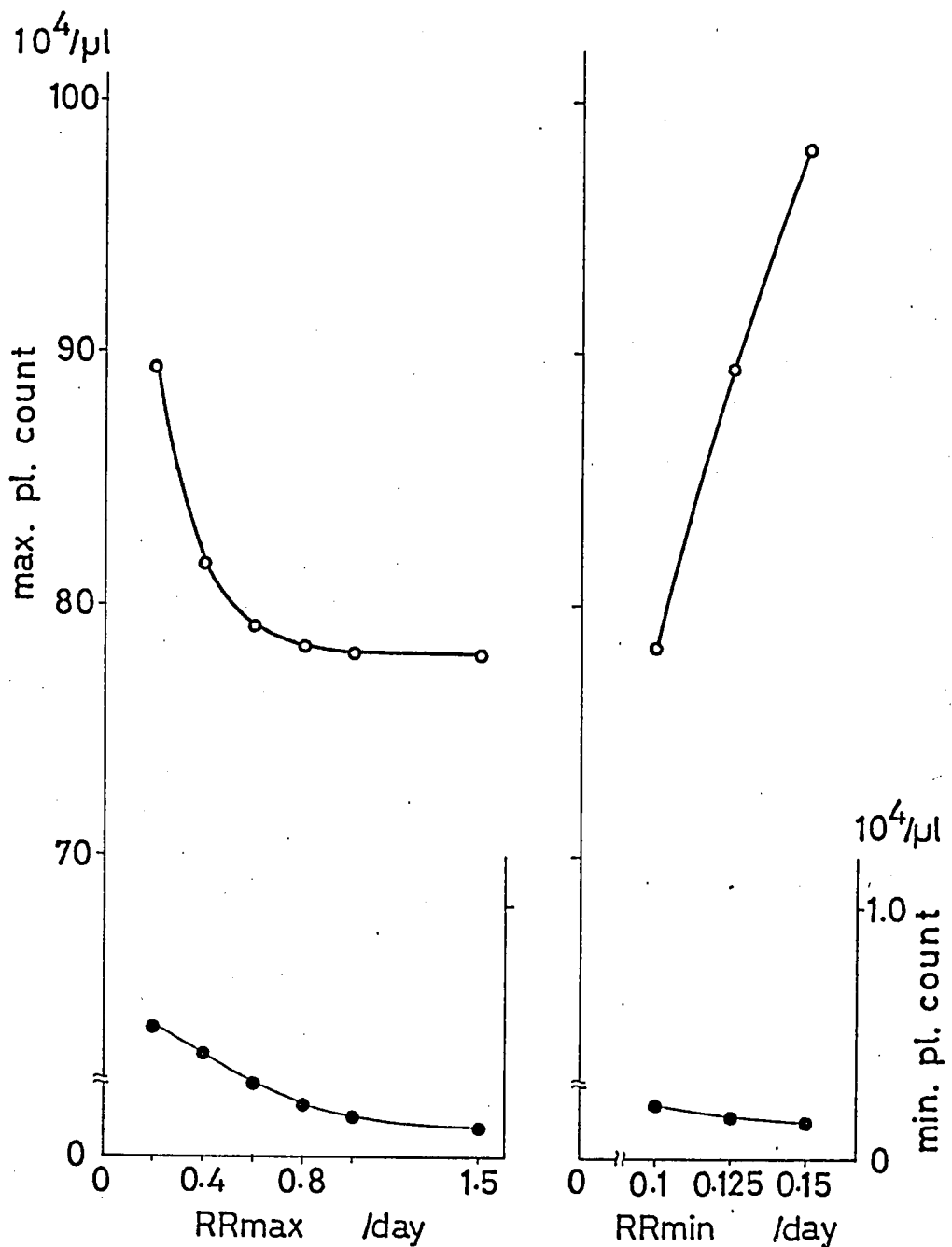
の値としモデルの他のパラメータ値は正常とした時の結果を示す。右図は PR_{min} の値の影響を示す。上と同じく PR_{min} のみ図中の値とし、モデルの他のパラメータは正常値とした。



第10・9図 血小板崩壊率の周期変動時

のモデル実験(3)

前巨核球(Stage II期, 巨核球成熟期)の
期間の長さの末梢血血小板数に及ぼす影響。



第10・10図 血小板崩壊率の周期変動時のモデル実験(4)

血小板放出特性の影響。左図は RR_{\max} の値の影響を示し、右図は RR_{\min} の値の影響を示す。

差がちぢまると、血小板数の振巾変動が大きくなること
分かる。

また RR_{min} の変化に対する血小板数最大値の変化につ
いては同右図に示す。定性的には左図と同様の特徴すなわ
ち、最大放出率と最小放出率の差がちぢまると血小板数の
変動巾が大きくなる。最大放出率10%の変動に対する血小
板数の最大値の変動は5.6%である。

RR_{inf} の影響は小さかったので図は省略した。

血小板放出特性が血小板数の最小値に与える影響は同図
に示すように大きいとは考えられない。それよりむしろ、
崩壊亢進時の崩壊率の値がより影響すると考えられる。

末梢血血小板数の帰還遅延 生体内では、ある作用誘因
が働き、実際にその効果が発揮されるまでに遅れを生ずる
ことはよく見られる。例えば免疫現象では、抗原がもとに
なって抗体を生産するまでに遅れを伴う。⁴⁰⁾ 本論文の血小板
数調節モデルでは、末梢血血小板数が血小板生産過程の各
段階へ帰還されるとした。しかし、生体内現象で説明する
と、末梢血血小板の減少は、液性ホルモンである血小板造
血刺激ホルモン(トロンボポイエチン)の増加をもたらし、
このトロンボポイエチンが血小板生産過程の各段階へ直接
刺激要因として働きかけると考えられる。ところでこのト
ロンボポイエチンの作用に遅れが生じた時には、血小板生

産にどのような影響を及ぼすかは興味のあるところである。

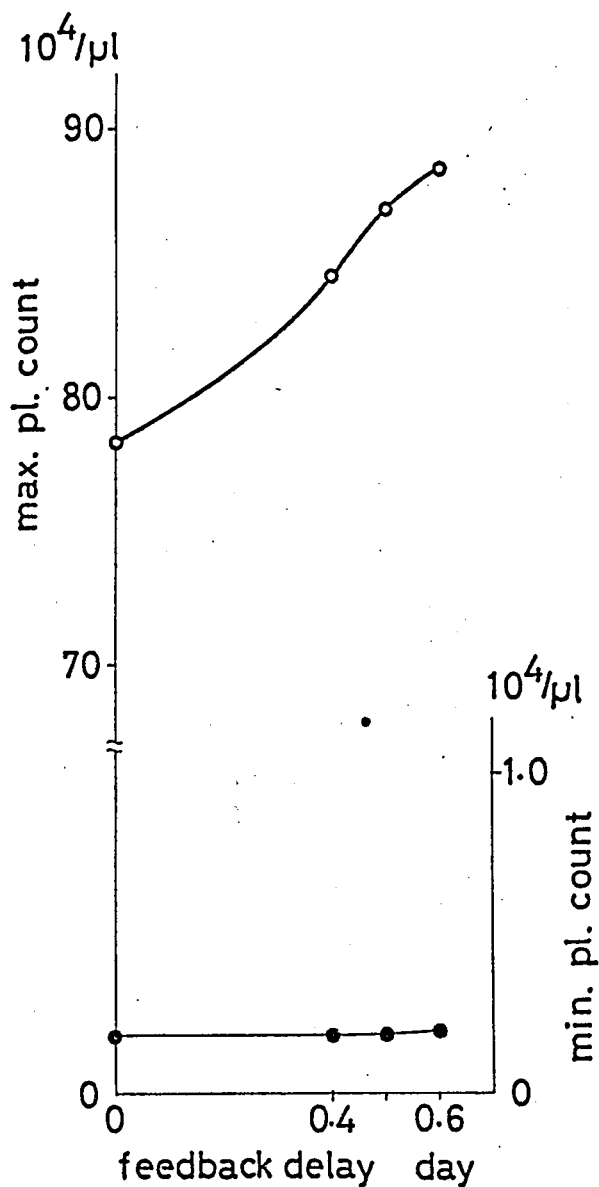
モデルでは、末梢血血小板数の帰還に遅れを生ずるとして計算を行った。その結果を第10・11図に示す。帰還が0.1日遅れると1.2万個/ μ lの最大血小板数の増加が認められる。しかし、負の遅れ、すなわち将来の血小板数を帰還信号とすることはできない。遅れの時間が正の値であって、一方向的作用であることは注意する必要がある。

この節の結果をまとめると次のとおりである。周期性血小板減少症に見られる血小板数の変動の第一要因は、血小板の崩壊率の周期的亢進と考えられるが、その他に、血小板生産機構が正常な状態からずれることによって加速される。そのずれの中で、血小板数の変動に顕著な影響を及ぼす要因は、

1. 巨核球生産特性の最大生産量の増減
2. 巨核球成熟期間の延長
3. 血小板放出特性の最大放出率の低下、あるいは最小放出率の増加
4. 末梢血血小板数の血小板生産過程における各段階への帰還の遅延

の4要因であることが明らかとなった。

ではこの4要因の内、実際にはどの要因が最も大きく影響するのかについては次節で検討する。



第10・11回 血小板崩壊率の周期変動時のモデル実験(5)

末梢血血小板数の血小板生産機構へのフィードバックに遅れ時間が生じた時の影響。遅れは巨核球生産特性、および巨核球増殖過程にフィードバックする際生じたと仮定した。

10・4 周期性血小板減少症の病因の推定

これまでの章で、周期性血小板減少症の病因の推定をするための準備を終えた。第8章では血小板生存曲線の各種測定法による数式表現を与えた。第9章では血小板数調節モデルを構成した。そしてこの章の前節までに、周期性血小板減少症の第一要因は、周期的に血小板の崩壊が亢進することを推定し、更にシミュレーションによって血小板数調節モデルの各パラメータの変動に対する血小板数の応答も検討した。

この節では、被験者から得られた9本の血小板生存曲線を、血小板数調節モデルを用いて再現する。そしてこれを指標として病因の第二の要因を推定したい。

これまでのシミュレーションでは、血小板崩壊率を末梢血に課すことにより血小板数の応答を見てきた。ここでは逆に、血小板数の日々の変化を与えるような血小板崩壊率を求めることを考える。

血小板数の変動を記述する(8・6)を差分方程式に書きなおすと次式が得られる。

$$\begin{aligned} p_l(k+1) - p_l(k) \\ = R_l(k+1) - \theta(k+1) \cdot p_l(k) - \varepsilon(k+1) \end{aligned} \quad (10 \cdot 7)$$

ここに()内の k および $k+1$ は計算処理の際の離散時刻を表わす。これを $\theta(k+1)$ について解くと次式を得る。

$$\begin{aligned} \theta(k+1) &= \{p\ell(k) - p\ell(k+1) + R\ell(k+1) - \varepsilon(k+1)\} / p\ell(k) \\ &\quad (10.8) \end{aligned}$$

(10.2)の近似式として $R\ell(k+1) = R\ell(k)$, $\varepsilon(k+1) = \varepsilon(k)$ として次式を得る。

$$\begin{aligned} \theta^{(1)}(k+1) &= \{p\ell(k) - p\ell(k+1) + R\ell(k) - \varepsilon(k)\} / p\ell(k) \\ &\quad (10.9) \end{aligned}$$

(10.8)および(10.9)を使って、 $\theta(k+1)$ を求める手順は次のようになる。今時刻 k までの計算はなされていると仮定すると、 $R\ell(k)$, $\varepsilon(k)$ は既知であるから、

(1). $p\ell(k+1)$ は測定されているので、既知量 $R\ell(k)$ と $\varepsilon(k)$ を使い、(10.9)式より $\theta(k+1)$ の第1次近似値 $\theta^{(1)}(k+1)$ を求める。

(2). (1)で求めた $\theta^{(1)}(k+1)$ を使い、(10.7)を使う通常のシミュレーション計算を行う。そして $R\ell^{(1)}(k+1)$, $\varepsilon^{(1)}(k+1)$ を求める。

(3). (2)で求めた $R\ell^{(1)}(k+1)$ と $\varepsilon^{(1)}(k+1)$ を用い、(10.8)より $\theta(k+1)$ の第2次近似値 $\theta^{(2)}(k+1)$ を求める。

(4). $\theta(k+1)$ の誤差評価をするため次の量を求める。

$$E_r(\theta) = |\theta^{(1)}(k+1) - \theta^{(2)}(k+1)| / \theta^{(1)}(k+1) \quad (10 \cdot 10)$$

この $E_r(\theta)$ を予め設定した誤差基準 S と比較し、

$$E_r(\theta) > S$$

なら (5) へ進む。また

$$E_r(\theta) \leq S$$

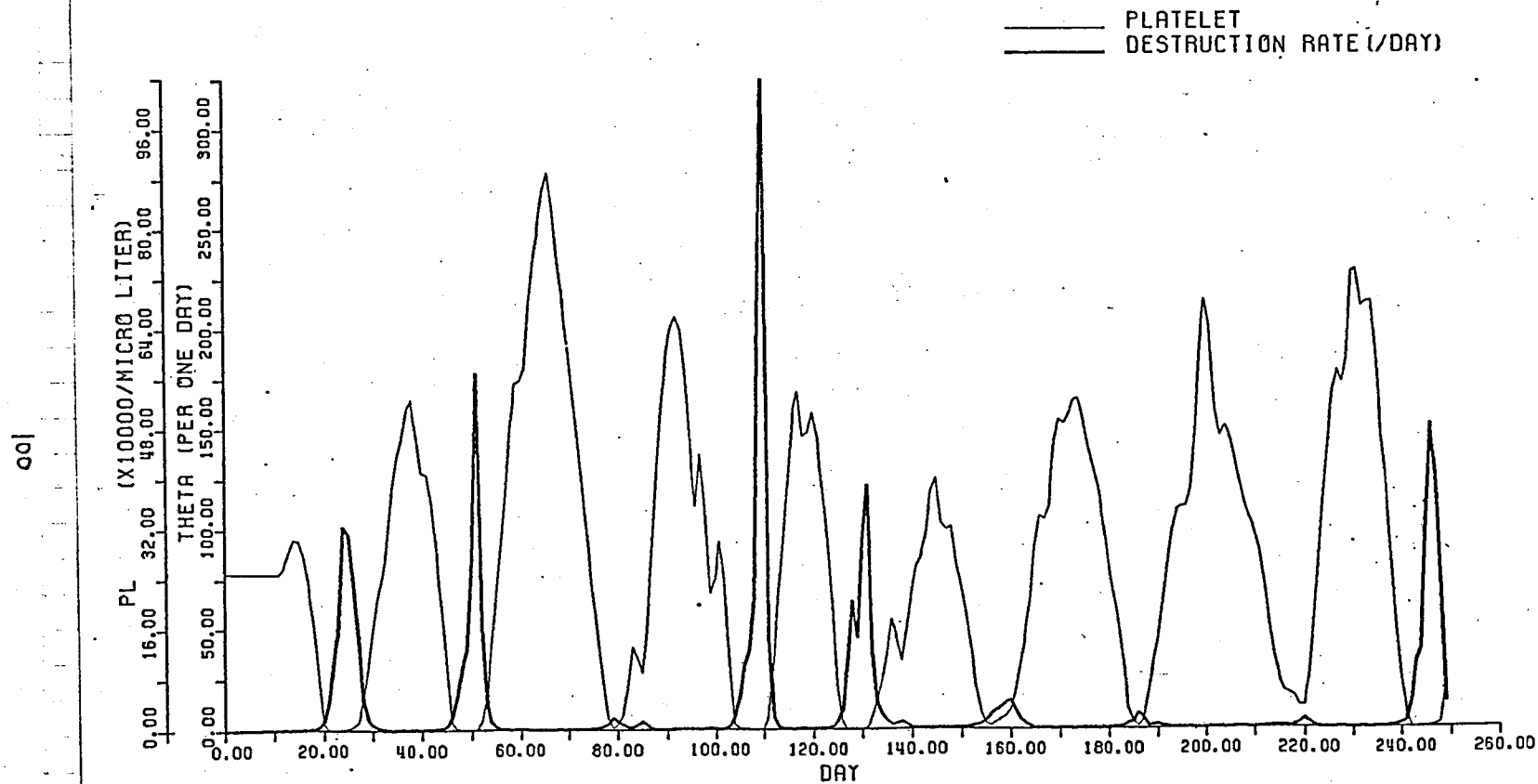
なら、最後に求めた $\theta(k+1)$ を推定崩壊率とみなす。

(5). $\theta^{(2)}(k+1)$ を用いて (10・7) を使うシミュレーションを行い $R\theta^{(2)}(k+1)$, $E^{(2)}(k+1)$ を求める。これらの値を使って (3) の計算を行う。以下同様の手順をふむ。

この計算においては、調節モデルのパラメータは事前に設定しておく。

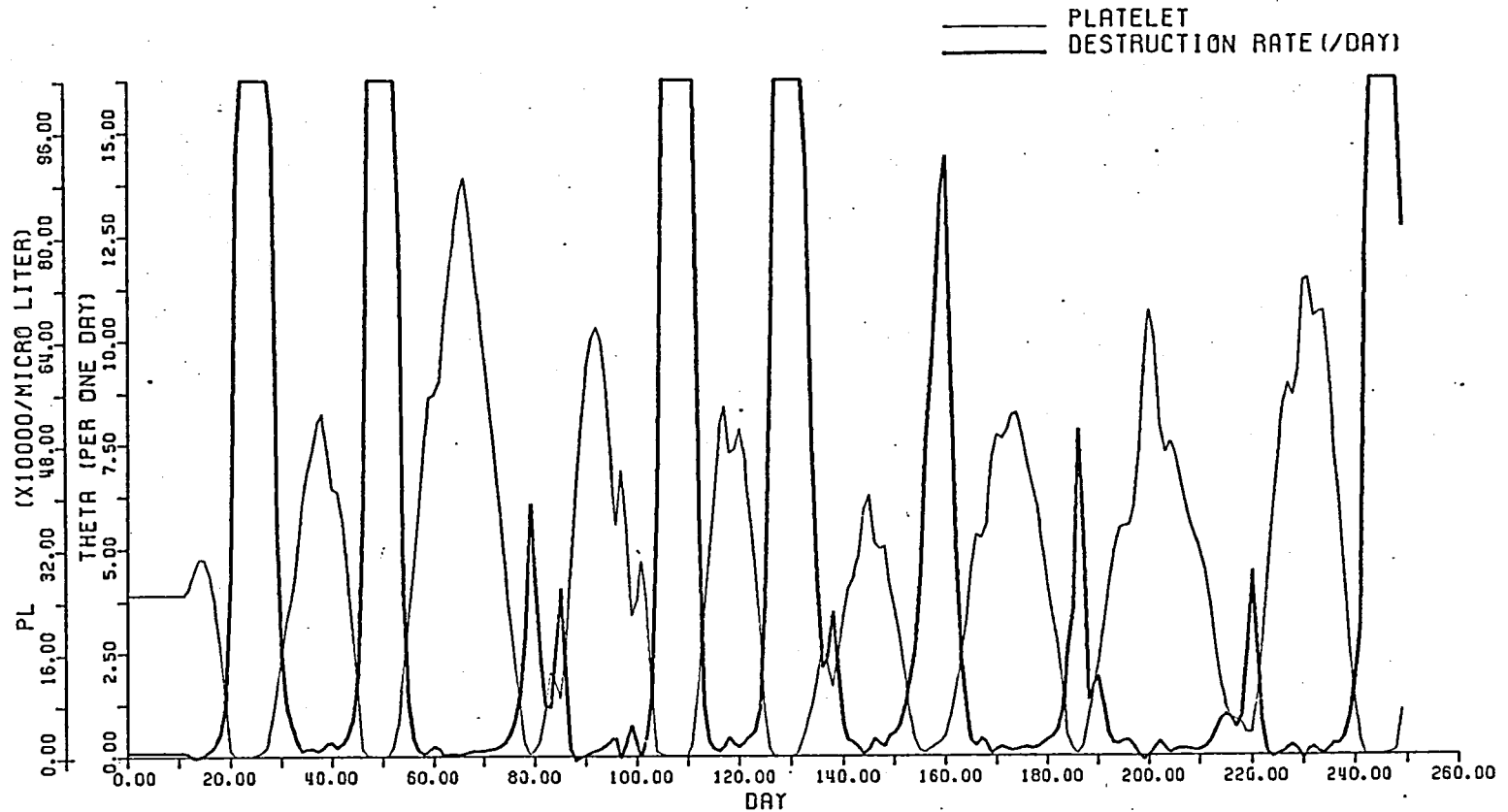
こうして推定された θ の値の変化を第 10・12 図に示す。 θ を求める時のモデルのパラメータは全て正常値に設定した。この図では崩壊率 θ の最大値が 325/日となるように表したのでこの値を越す θ はすべて最大値でおさえられている。第 10・13 図は、 θ の詳しい変化を見るため最大値を 16、25/日とした。両図とも末梢血血小板数との比較ができるように血小板数も表されている。

上述の計算手順では血小板生存曲線の計算も同時に行った。9 本の血小板生存曲線の内 6 本は自己血球の標識による測定なので (8・24) による計算を行い、残りの 3 本は、



第10・12回 周期性血小板減少症患者の推定血小板崩壊率(1)

本文の 10・4 の方法による崩壊率の推定結果を示す。



第10・13回 周期性血小板減少症患者の推定血小板崩壊率(2)

第10・12回と同じであるが、血小板崩壊率を示す縦軸の単位を $1/20$ とした。

正常血小板の標識による測定なので(8・27)に従った。

評価基準には、測定された血小板生存曲線と推定血小板生存曲線との2乗誤差を最小にする方法を採用した。正常値より異なるとして選んだパラメータは前節の検討結果に基づく4個である。第10・14図には実測生存曲線(No.2)と推定生存曲線との誤差が最小となった各パラメータ値を示す。同図(a)はPRmax値を種々の値に設定して計算した結果、 $PR_{max} = 200 \text{ 個}/\mu\text{l}\cdot\text{日}$ とし、他のパラメータを正常値とした時、誤差が最も小さかったことを示す。この値は正常な巨核球最大生産率の2倍である。(b)図には、巨核球成熟期間を種々の値に設定し、誤差の最も小さかった結果を示す。前巨核球の成熟期間が6日と設定され、正常の約2.5倍であり、かつ推定生存曲線は実測値からかけはなれている。(c)図は血小板最大放出率を0.3/日と設定した時誤差が最小となった結果を示す。正常に比べると血小板放出機構はかなり劣化したとみなされる。すなわち正常では0.1から0.8まで変化し得るのに対し、この例では0.1から0.3までしか変化しない。その上推定生存曲線も実測値からはずれている。最後に末梢血血小板数が血小板生産モデルの各段階へ遅れて帰還される場合についての検討結果を(d)図に示す。3日遅れて帰還される場合が誤差最小との結果が得られた。しかし推定生存曲線は、実測値

からかけはなれている。

以上1本の生存曲線についての検討の結果、周期性血小板減少症の第2要因は巨核球最大生産量が変化したとみなすのが妥当であろう。この推論を更に確かなものとするため、もう1本の生存曲線(NO.3)についても同様の検討を行ったが、巨核球最大生産量が変化したと考えるのが最も妥当であった。

第10・15図には、巨核球最大生産率のみを種々の値に設定し、他のパラメータ値を正常として誤差最小となる最大生産率とその時の推定生存曲線を示す。NO.1の生存曲線を除いて実測値と推定値がよく一致しているのが分かる。

第10・16図には、推定された巨核球最大生産率を血小板生存曲線の測定開始日の位置に棒の高さで示し、同時に、被験者の末梢血血小板数をも示した。血小板数の極大値とほぼ平行に血小板生産量が変動しているのが理解できる。

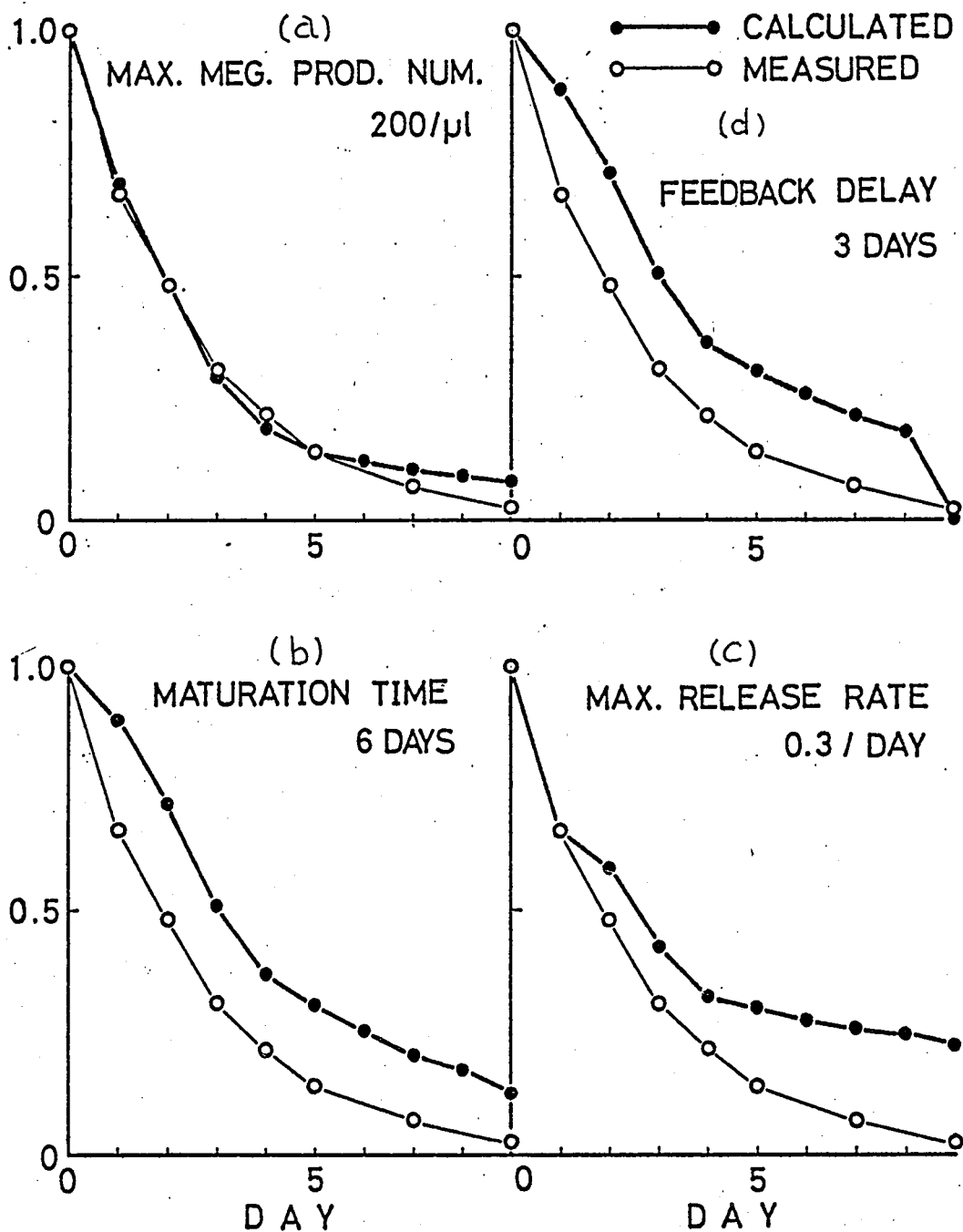
以上、周期性血小板減少症と診断されたこの被験者の病因の2要因が推定された。

(1). 血小板の崩壊率が周期的に亢進する。

(2). 血小板生産機構の中で、巨核球を生産する特性のうち、最大生産量に変動が見られる。

以上の2要因が重なったために、被験者に見られるような血小板数の顕著な変動が生じたと考えられる。

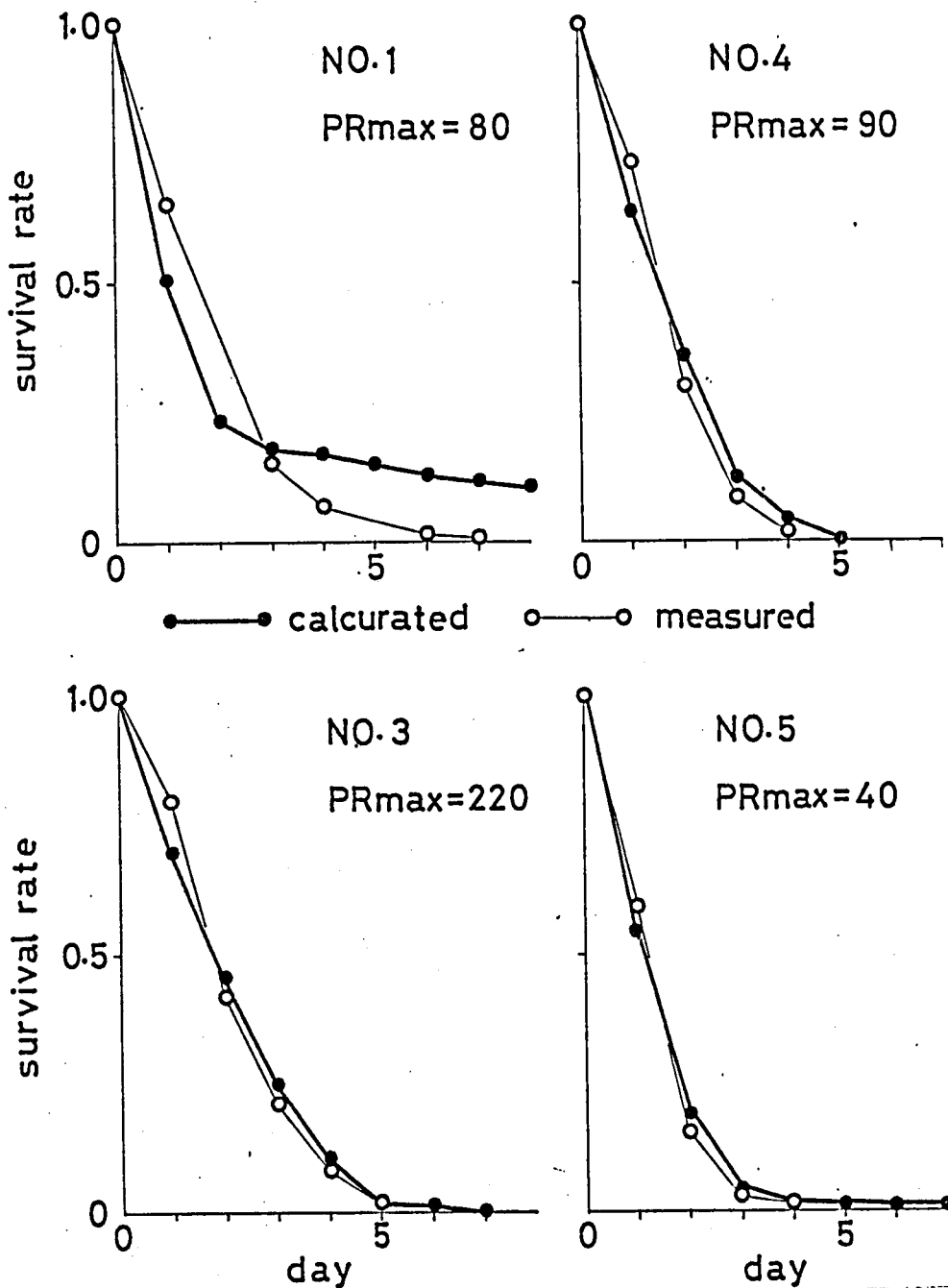
RANDOM SURVIVAL CURVE



第10・14図 推定血小板生存曲線

左上図：巨核球生産特性の $PR_{max} = 200/\mu l$ の時。

左下図：Stage IIの期間が6日の時。

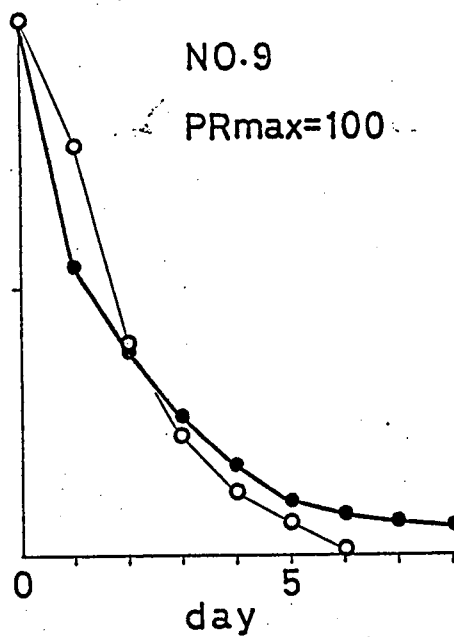
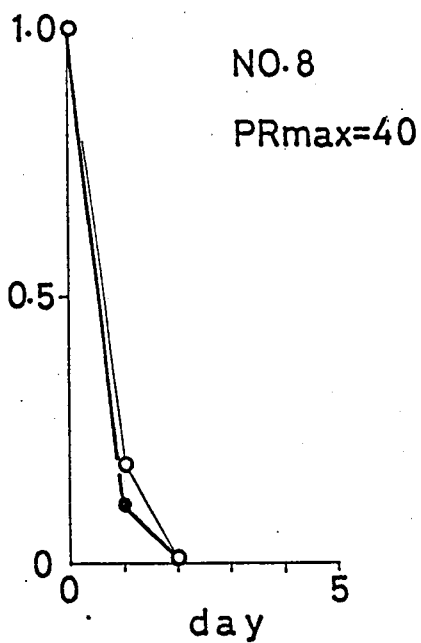
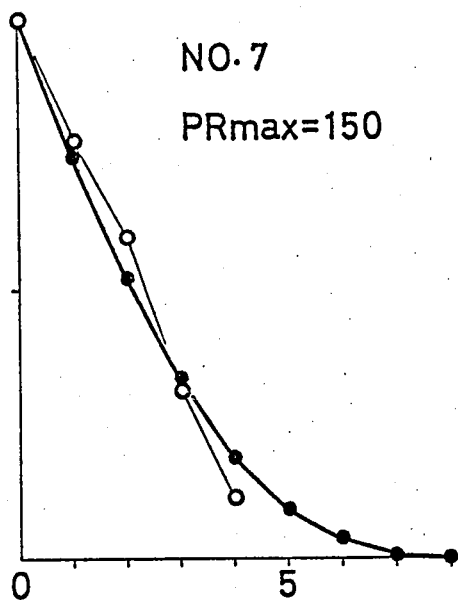
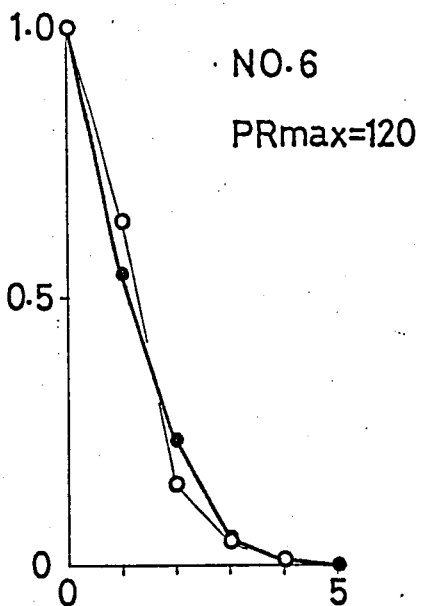


第10・15図(その1) 推定血小板生存曲線と PR_{max} の値

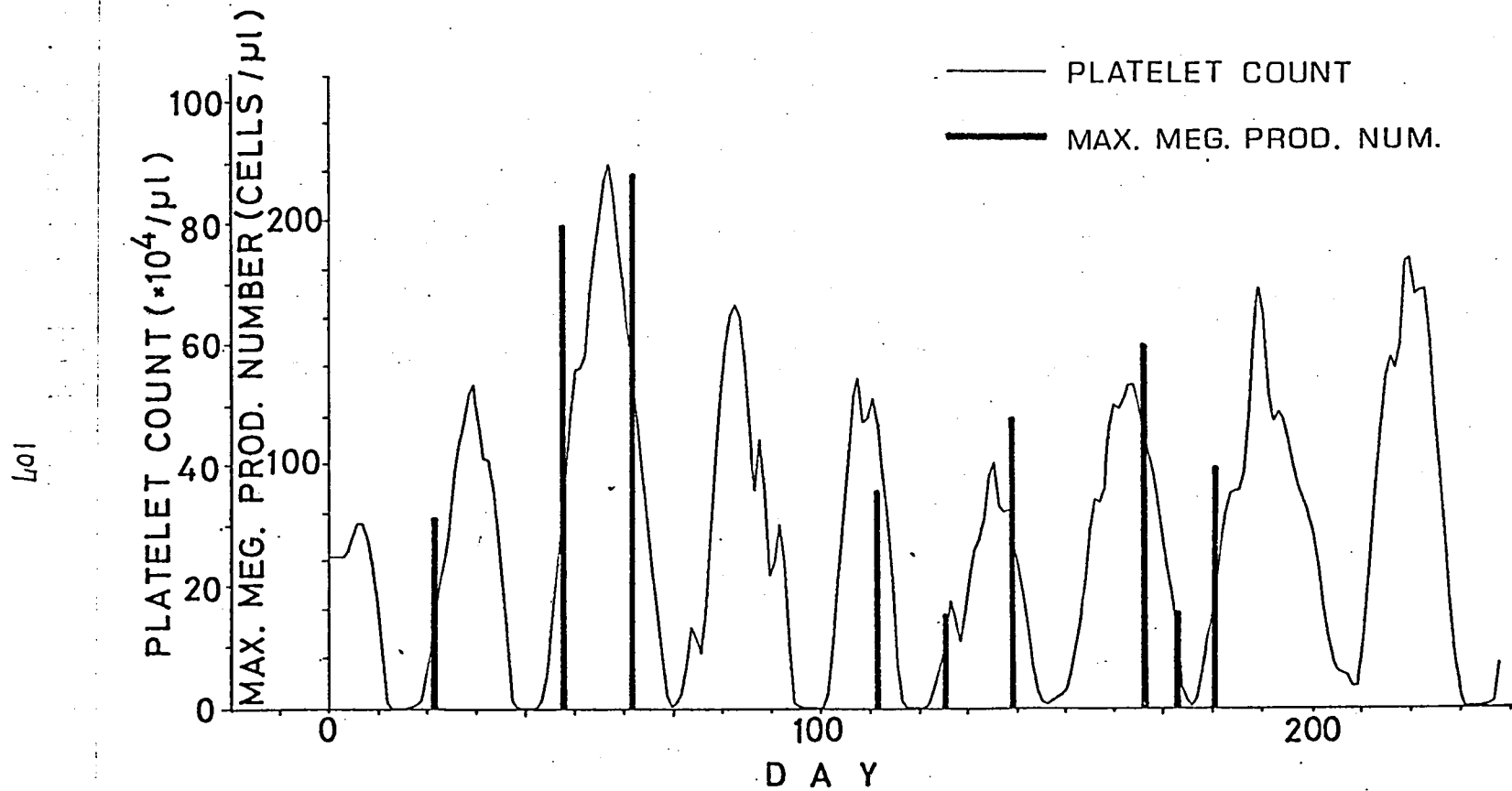
右下図：血小板放出特性の $RR_{max} = 0.3$ /日の時。

右上図：末梢血血小板数のフィードバック遅れが3日の時。

いずれも NO.2 の実測生存曲線と比較し、2 集誤差が最小となったパラメータの値を示した。



第10・15回(その2)



第10・16回 周期性血小板減少症患者の血小板生存曲線測定時における PR_{max} の推定値。

第 11 章 考 察

血液を構成する 3 系統の血球の内赤血球および白血球の調節機構については種々の提案がなされている。Kirk⁴¹⁾らは血液細胞の母細胞の生産過程をも制御ループに組み込んだモデルを提案している。しかし母細胞から赤血球系へ分化して後の過程では、一定の成熟期間を経過後定数倍の赤血球を供給するとしている。Kirk らはこのモデルで計算実験を行い、赤血球の崩壊が促進すると赤血球数が振動的に変化することを示した。

Hodgson は彼の協同研究者 Eskuche³⁸⁾ とのネズミの実験から得られた、ヘモグロビン濃度と赤血球生産曲線との関係を用いて赤血球調節モデルを構成した¹⁸⁾。彼はこのモデルに基づき、赤血球寿命が正常の 15% に低下した場合でも赤血球の生産率が約 5 倍に増強され、その結果ヘモグロビン濃度は正常の 73% 程度に維持されることを明らかにした。赤血球の酸素代謝機能を維持する機構が強く働くことが分かる。しかし動的な検討はなされていない。

Mackey¹⁹⁾ は次のモデルを提案した。

$$\frac{dE}{dt} = -\gamma E + \beta(E\tau) \quad (11.1)$$

ここに E は赤血球濃度、 γ は末梢血赤血球崩壊率、そして

$\beta(E)$ は赤血球の生産特性を表わし、Hodgson と Eskuche の結果を次式で近似している。

$$\beta(E) = \frac{\beta_0 \theta^n}{\theta^n + E^n} \quad (11.2)$$

ここに β_0 , θ , n は適当な定数である。また血球が生産され末梢血に出現するまでには時間の遅れが必要で、 E_t は t 日前の赤血球濃度を表わす。Mackey は赤血球の崩壊率が正常の倍を越す値から、約10倍までの範囲で末梢血赤血球数の顕著な周期変動を引き起こすことを明らかにし、免疫性溶血性貧血における周期振動は赤血球の崩壊の亢進のみで十分説明がつくとした。

一方 Morley と King-Smith および Stohlman²⁰⁾ はネズミの白血球の生産特性を放射能の照射実験から求め、さらに Hodgson と Eskuche の結果で補強した上、白血球の調節モデルを提案した。さらに、彼らは周期性好中球（白血球の一種）減少症が生ずる原因をこのモデルで説明できるとし、次のような結論を導いている。

- (1). 血液幹細胞から白血球系への分化が十分補償されない場合、言い換えれば白血球の生産能が低下した場合。
- (2). 成熟した白血球が末梢血液中へ放出される際の帰還制御が正常に働かない場合。
- (3). 循環血液中から何らかの理由で白血球の減少が多くなった場合、または白血球寿命と白血球の成熟期間の

比が小さくなった場合。

さらに彼らは、周期性血小板減少症の原因として上記(3)の可能性が大きいと推論している。

以上の幾人かの研究者の結論は、血球の崩壊の亢進が、周期減少を引き起こすとしている。血小板数調節モデルにおいても崩壊の亢進のシミュレーションを行ったが血小板数が少なくなるだけで、振動現象は得られなかった。この違いはおそらく末梢血血小板数の帰還が3箇所分散することにより、末梢における血小板の減少を補う機構が強力に働いているためと考えられる。

10・4の崩壊率の推定において、モデルのパラメータを正常値に設定し、崩壊率を求めた結果を第10・13図に示した。この結果を見ると末梢血血小板数が測定された連続244日間における推定崩壊率が100/日を越える日が8日存在する。一方、血小板の崩壊が異常に亢進するとされる血小板減少性紫斑病における崩壊率についての報告によれば、最も崩壊率の高い場合で半減時間が0.3時間である³³⁾。この値を日単位の崩壊率に換算すると約55/日となる。従って临床上測定された最大の崩壊率を上まわる崩壊率については、その理由を検討する必要がある。その第1としてモデルが厳密に生体内の現象を模擬していない場合であるが、この点については今後の研究に待たねばならない。第2の

推定される理由として、末梢血血小板数が測定誤差があげられる。推定崩壊率が異常に高い値をとるのは、血小板数が0.1万個/ μ l以下の日が5日以上続く場合に得られる。試みに血小板崩壊率を推定する際、末梢血血小板数を全て0.2万個/ μ lとおきなおし計算すると、崩壊率が100/日を越した日は4日となった。血小板数の測定誤差の可能性が残るが、測定誤差を改善するには測定回数を増やすなどして精度を上げる必要があり、費用と時間がかかる上、被験者の心身の負担の増加を伴うので今後の検討を要する。

周期性血小板減少症は、第7章でも述べたように、種々の疾患群の集まりであり、症候群と見られている。そして現在分類されている2群の1つに、当被験者は属していると思われている。従って本論文の結論はあくまで当被験者に限った結論であって、周期性血小板減少症一般についての結論ではない。今後新たな症例が発見された時には、ここで述べた方法を適用してその病因を推定し、周期性血小板減少症の全容を把握する努力が必要である。

一方、ここで推定された病因は臨床家に対し、作業仮説として位置づけられる。例えば末梢血血小板数が極端に減少することにより刺激を受けて、巨核球が多量に増殖される時期は、モデルから見当がつけられるので、時機を収めて効果的に骨髓像を調べることができる。このような作

業の積み重ねによりモデルの改善も可能となろう。

更に、高橋豊⁴²⁾の指摘によれば、被験者には十数回の骨髓穿刺による骨髓像が得られたが、いずれの場合にも巨核球数が極端に多くなった所見はないとのことである。これは本論文の結論に対する否定的な臨床検査結果と見なされる。ここからいくつかの課題があげられる。先ず第一に、血小板のヒット数が2以上の場合もあり得ること、更に末梢血血小板数が極端に多くなると、崩壊率は小さくなる可能性のあること、また血小板の生存曲線を測定する際、血小板に加えられる種々の操作が血小板寿命に及ぼす影響、そして末梢血血小板数の最大値ならびに最小値附近における生存曲線の測定がなされていないこと等、今回の臨床検査結果には含まれていない情報を補うことができれば、より説得力のある結論が得られることが期待される。これらは全て今後の課題として残された。

ま と め

周期性血小板減少症の被験者から 244 日間にわたる末梢血血小板数と 9 本の血小板生存曲線を得た。

被験者の病因を推定するため血小板数調節モデルを構成した。モデルのパラメータの決定には多くの研究成果を参考とし、動物実験の結果をも資料とした。

被験者の病因の第一は、血小板崩壊率の周期的亢進であることを明らかにした。更にモデルによるシミュレーションにより、周期的な血小板の崩壊率の亢進とモデルの各パラメータとの関係も、末梢血血小板数のふるまいの上から明らかにした。

最後に、被験者の血小板崩壊率を推定し、推定血小板生存曲線を求めた。更に測定血小板生存曲線との一致をみるモデルのパラメータを求め、周期性血小板減少症の病因の第二要因として巨核球の生産特性が変化していることを推定した。

謝 辞

本研究の完成までの長期間終始ご指導頂きました近藤文治教授に心からお礼申し上げます。またその間、ご助言、ご意見を頂きました自動制御工学講座の教官、大学院生の方々にもお礼申し上げます。特に当時の大学院生の久江正、本田道隆の両氏には計算機のプログラム作成その他本研究の推進にご協力頂き感謝いたします。

また最後になりましたが、本研究には、天理よろづ相談所病院血液病内科副部長高橋豊氏からの臨床検査データの提供および解析結果についての同氏との討論に負うところは計り知れないものがあり、感謝に耐えません。記してお礼に替えさせて頂きます。

文 献

1. 高橋 豊：脾腫と貧血， 貧血 織田敏次他編集
永井書店， 109 - 208， 1979.
2. 高橋 豊：脾腫と摘脾， 臨床外科 34， 969-975，
1979.
3. Jandle, J. H. et al.: Clinical determination of the site
of red cell sequestration in hemolytic anemia, J. Clin.
Invest., 35, 842-867, 1956.
4. Hughes-Jones, N. C. and Szu, L.: Determination of the
site of red cell destruction using Cr-51-labelled cells,
Brit. J. Haemat., 3, 320-331, 1957.
5. Schlosser, L. L. et al.: Radioactivity over the spleen
and liver following the transfusion of chromium-51 labelled
erythrocytes in hemolytic anemia, J. Clin. Invest., 36,
1470-1478, 1957.
6. Wintrobe, M. M.: Clinical hematology, Seventh edition,
Lea and Febiger, 914-916 and 1426-1427, 1974.
7. 高橋 豊：赤血球寿命の脾・網内系機能検査，
臨床病理 21， 329-340， 1973.
8. Cramér. H.: Mathematical methods of statistics, Princeton
University Press, 452-472, 1963.
9. 奥野忠一他：多変量解析法 日科技連 25 - 157， 1973.
10. Anderson, T. W.: Introduction to multivariate statistical
analysis, John Wiley and Sons Inc., 126-153, 1966.
11. Draper, N. R. and Smith, H.: Applied regression analysis,
John Wiley and Sons, 1-195, 1966.
12. 三宅章彦・新村秀一：最適線形判別関数のアルゴリズム
とその応用，医用電子と生体工学， 18， 15-20， 1980.

13. 高橋昶正・宮原英夫：肝疾患の鑑別診断，臨床診断とコンピュータ，産業図書，95-123，昭和47年
14. 広田 滋：電子計算機による肝疾患診断方式の研究 第2編．一次判別関数による黄疽の鑑別診断，肝臓，8，141-154
15. 奥野忠一他：多変量解析法，日科技連，291-295，1973.
16. Cramer, H.: Mathematical methods of statistics, Princeton University Press, 416-452, 1963.
17. Cronkite, E. P. et al.: Studies on the origin, production and destruction of platelet, Blood Platelet, S. A. Johnson, et al.(ed.), Little Brown and Company, 595-609, 1961.
18. Hodgson, G.: Application of control theory to the study of hematopoiesis, Regulation of Hematopoiesis, Vol.1, A. S. Gordon(ed.), Appleton-Century-Crofts, 327-337, 1970.
19. Mackey, M. C.: Periodic auto-immune hemolytic anemia-An induced dynamical disease, Bull. Math. Biol., 41, 829-834, 1979.
20. Morley, A., King-Smith, E. A. and Stohlman, Jr. F.: The oscillating nature of hemopoiesis, Hemopoietic Cellular Proliferation, F. Stohlman. Jr.(ed.), Grune and Stratton, 3-14, 1970.
21. King-Smith, E. A. and Morley, A.: Normal and impaired granulopoiesis, Blood, 36, 254-262, 1970.
22. 三浦恭定：血液幹細胞，中外医学社，昭和52年
23. 山中 孝：血小板の機能，新版日本血液学全書11. 出血性素因・基礎，丸善株式会社，57-100，1979.
24. Odell, Jr., T. T., McDonald, T. P. and Asano, M.: Response of rat megakaryocytes and platelets to bleeding, Acta Haemat-
27, 171-179, 1962.

25. Odell, Jr., T. T., Jackson, C. W. and Reiter, R. S.: Depression of the megakaryocyte-platelet system in rats by transfusion of platelets, *Acta Haemat.*, 38, 34-42, 1967.
26. Ginsburg, A. D. and Aster, R. H.: Kinetic studies with ⁵¹ chromium-labelled platelet cohorts in rats, *J. Lab. and Clin. Med.*, 74, 138-144, 1969.
27. Ebbe, S.: Megakaryocytopoiesis and platelet turnover, *Ser. Haemat.*, 1, 65-98, 1968.
28. 安永幸二郎: 血小板異常による出血性素因, 病態血液学, 脇坂行一監修 南江堂 440-458 1977.
29. Wintrobe, M. M.: *Clinical Hematology*, Seventh edition, Lea and Febinger, 1098, 1974.
30. Cohen, T. and Cooney, D. D.: Cyclical thrombocytopenia. Case report and review of literature, *Scand. J. Haemat.*, 12, 9-17, 1974.
31. International committee for standardization in hematology: Recommended methods for radioisotope platelet survival studies, *Blood*, 50, 1137-1144, 1977.
32. Murphy, E. A.: Methods of the destruction of blood platelets, *Platelet Kinetics*, J. M. Paulus(ed.), North-Holland Publishing Company, 80-91, 1971.
33. Kotilainen, M.: Platelet kinetics in normal subjects and in hematological disorders, *Scand. J. Haemat.*, Suppl. No.5, 5-97, 1969.
34. Harker, L. A.: Platelet production and regulation, *Platelet Kinetics*, J. M. Paulus(ed.), North-Holland Publishing Company, 202-211, 1971.
35. 長嶋秀世: 数値計算法 積書店 158-163 1979.
36. Brecher, G., Schneiderman, M. and Cronkite, E. P.: The reproducibility and constancy of the platelet count, *Amer. J. Clin. Path.*, 23, 15-26, 1953.

37. Rolović, Z. and Baldini, M. G.: Megakaryocytopoiesis in experimentally induced immune thrombocytopenia: Evidence for depression, Platelet Kinetics, J. M. Paulus(ed.), 213-218, 1971.
38. Hodgson, G. e Eskuche, I.: Recuperacion de la eritropoyesis despues de la irradiacion en ratas con niveles plasmaticos altos de eritropoietina endogena, Arch. Biol. Med. Exper., 3, 85-92, 1966.
39. 長嶋秀世: 数値計算法 (35)に同じ. 30-32
40. 福本一郎他: 免疫モデルパラメータ最適決定法. 医用電子と生体工学第18巻特別号 646-647, 1980.
41. Kirk, J., Orr, J. S. and Hope, C. S.: A mathematical analysis of red blood cell and bone marrow stem cell control mechanism, Brit. J. Haemat, 15, 35-46, 1968.
42. 高橋 豊: (私信による).

- a. 宇山親雄 近藤文治 川米重夫 内田立身 久江正
高橋豊: 赤血球崩壊における脾依存度の計量, 電子通信学会 医用電子生体工学研究会資料 MBE74-6, 7-19, 1974
- b. 宇山親雄 久江正 近藤文治 高橋豊: 赤血球崩壊における脾依存度指標 医用電子と生体工学 第15巻 第1号 16-22, 1977.
- c. 本田道隆 宇山親雄 近藤文治 高橋豊: 周期性血小板減少症の血小板産生と崩壊モデル, 医用電子と生体工学 第16巻特別号 12, 1978.
- d. 本田道隆 宇山親雄 近藤文治 高橋豊: 周期性血小板減少症の血小板産生と崩壊モデル, 医用電子と生体工学 第17巻特別号 732-733, 1979.
- e. 宇山親雄 本田道隆 近藤文治 高橋豊: 血小板の産

生崩壊モデル 電子通信学会医用電子生体工学研究会資料 MBE79-41, 39-48, 1979.

f. Takahashi, Y., Akasaka, K., Imanaka, T., Amano, H. and Uyama, C.: Thrombokinetics study in ciclic thrombocytopenia, Fourth Meeting Asian-Pacific Division, International Society of Hematology, Abstracts, 28, 1978.

g. 高橋豊 天野博之 今中孝信 赤坂清司 宇山親雄:
周期性血小板減少症における血小板産生調節機構に関する検討 日本血液学会雑誌 第34巻第2号 443, 1980.

h. 宇山親雄 本田道隆 近藤文治 高橋豊: 血小板の調節機構モデル 医用電子と生体工学 第18巻特別号 652-653, 1980.

i. 宇山親雄 近藤文治 高橋豊: 血小板の年令構成と変動する崩壊率を考慮した周期性血小板動態の解析 医用電子と生体工学 第19巻特別号 304, 1981.

j. Uyama, C., Kondo, B. and Takahashi, Y.: Regulation model of platelet count, International Federation of Automatic Control, 8th Triennial World Congress, Preprints XXI, 101-106, 1981.

k. 宇山親雄 近藤文治 高橋豊: 血小板数調節モデル—周期性血小板減少症の発生機軸の推定— 電子通信学会医用電子生体工学研究会資料 MBE81-52, 35-42, 1981.

l. 宇山親雄 近藤文治 高橋豊: 血小板数調節モデルによる周期性血小板減少症の発生機序の推定 医用電子と生体工学 第20巻特別号 182, 1982.

m. Uyama, C., Kondo, B. and Takahashi, Y.: A regulation model of platelet production — Simulation study of factors involved in cyclical thrombocytopenia —, The Transaction of the IECE of Japan, E66, 653-660, 1983.

附 録 1

n 回の衝撃の場合の循環血が定常状態にある血小板生存曲線の式を求めるため、本文とは重複するが式を列挙する。

血小板が n 回の衝撃を受けて t 時間後に崩壊する確率密度は、

$$f(t) = \frac{\theta^n}{(n-1)!} \exp(-\theta t) \cdot t^{n-1} \quad (t \geq 0) \quad (A-1)$$

血小板が時刻 t まで生存する確率 $p(t)$ は、

$$F(t) = 1 - \int_0^t f(\tau) d\tau \quad (A-2)$$

$$= \exp(-\theta t) \cdot \left\{ 1 + \theta t + \frac{(\theta t)^2}{2} + \dots + \frac{(\theta t)^{n-1}}{(n-1)!} \right\}$$

(A-2)

標識される血小板量は

$$P(0) = C \int_0^T F(\tau) d\tau \quad (A-3)$$

この標識血小板が時間とともに減少していく様子は

$$P(t) = C \int_t^T F(\tau) d\tau \quad (A-4)$$

従って 血小板曲線は

$$RSC(t) = P(t) / P(0) \quad (A-5)$$

ここで $p(t)$ を $n = 1, 2, 4$ について求める。

$$p(t) = C \int_t^T \exp(-\theta\tau) \left\{ 1 + \theta\tau + \frac{(\theta\tau)^2}{2} + \frac{(\theta\tau)^3}{3!} \right\} d\tau \quad (A-6)$$

$p(t)$ の被積分項は 4 項から成り立っているのので各項毎の積分を行う。

$$p^{(0)}(t) = \int_t^T \exp(-\theta\tau) d\tau = \frac{1}{\theta} \{ \exp(-\theta t) - \exp(-\theta T) \} \quad (A-7)$$

$$p^{(0)}(0) = \frac{1}{\theta} \{ 1 - \exp(-\theta T) \} \quad (A-8)$$

$$p^{(1)}(t) = \int_t^T \theta\tau \cdot \exp(-\theta\tau) d\tau = \{ t \cdot \exp(-\theta t) - T \cdot \exp(-\theta T) \} \\ + \frac{1}{\theta} \{ \exp(-\theta t) - \exp(-\theta T) \} \quad (A-9)$$

$$p^{(1)}(0) = \frac{1}{\theta} \{ 1 - \exp(-\theta T) \} - T e^{-\theta T} \quad (A-10)$$

$$p^{(2)}(t) = \int_t^T \frac{(\theta\tau)^2}{2} \exp(-\theta\tau) d\tau \\ = \frac{\theta}{2} \{ t^2 \cdot \exp(-\theta t) - T^2 \cdot \exp(-\theta T) \} \\ + \{ t \cdot \exp(-\theta t) - T \cdot \exp(-\theta T) \} \\ + \frac{1}{\theta} \{ \exp(-\theta t) - \exp(-\theta T) \} \quad (A-11)$$

$$P^{(3)}(0) = \frac{1}{\theta} \{1 - \exp(-\theta T)\} - T \cdot \exp(-\theta T) - \frac{\theta T^2}{2} \cdot \exp(-\theta T) \quad (A-12)$$

$$\begin{aligned} P^{(4)}(t) &= \int_t^T \frac{(\theta \tau)^3}{6} \cdot \exp(-\theta \tau) d\tau \\ &= \frac{\theta^2}{6} \{t^3 \exp(-\theta t) - T^3 \exp(-\theta T)\} \\ &\quad + \frac{\theta}{2} \{t^2 \cdot \exp(-\theta t) - T^2 \cdot \exp(-\theta T)\} \\ &\quad + \{t \cdot \exp(-\theta t) - T \cdot \exp(-\theta T)\} \\ &\quad + \frac{1}{\theta} \{\exp(-\theta t) - \exp(-\theta T)\} \quad (A-13) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} P^{(4)}(0) &= \frac{1}{\theta} \{1 - \exp(-\theta T)\} - T \exp(-\theta T) \\ &\quad - \frac{\theta T^2}{2} \exp(-\theta T) - \frac{\theta^2 T^3}{6} \exp(-\theta T) \quad (A-14) \end{aligned}$$

これらの結果を使うと $n = 1, 2, 4$ の時の血小板生存曲線 $RSC^{(1)}(t)$, $RSC^{(2)}(t)$, $RSC^{(4)}(t)$ はそれぞれ

$$RSC^{(1)}(t) = P^{(1)}(t) / P^{(1)}(0) \quad (A-15)$$

$$RSC^{(2)}(t) = \{P^{(1)}(t) + P^{(2)}(t)\} / \{P^{(1)}(0) + P^{(2)}(0)\} \quad (A-16)$$

$$\begin{aligned} RSC^{(4)}(t) &= \{P^{(1)}(t) + P^{(2)}(t) + P^{(3)}(t) + P^{(4)}(t)\} \\ &\quad / \{P^{(1)}(0) + P^{(2)}(0) + P^{(3)}(0) + P^{(4)}(0)\} \quad (A-17) \end{aligned}$$

で与えられる。

附 録 2

(9.6) 式の導出

(9.5) 式より

$$\begin{aligned}\theta_{\max} &= \left\{ \frac{A}{1 + B \cdot \text{Exp}(C \cdot pl)} + D \right\}_{pl=0} \\ &= \frac{A}{1 + B} + D \quad (\text{Ap. 2.1})\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\theta_{\min} &= \lim_{pl \rightarrow \infty} \left\{ \frac{A}{1 + B \cdot \text{Exp}(C \cdot pl)} + D \right\} \\ &= D \quad (\text{Ap. 2.2})\end{aligned}$$

$$\theta_{\text{norm}} = \frac{A}{1 + B \text{Exp}(C \cdot pl_n)} + D \quad (\text{Ap. 2.3})$$

(9.5) 式を pl について 2 回微分し、 $pl = \theta_{\inf}$ の時

$$\frac{d^2 S}{d pl^2} = 0$$

とおけば

$$B \cdot \text{Exp}(C \cdot \theta_{\inf}) = 1 \quad (\text{Ap. 2.4})$$

この式より

$$C = -\ln B / \theta_{inf} \quad (Ap. 2.5)$$

(Ap. 2.1) および (Ap. 2.2) より

$$\theta_{max} - \theta_{min} = \frac{A}{1+B} \quad (Ap. 2.6)$$

(Ap. 2.2) および (Ap. 2.3) より

$$\theta_{norm} - \theta_{min} = \frac{A}{1+B \cdot \exp(C \cdot p \ln)} \quad (Ap. 2.7)$$

(Ap. 2.7) へ (Ap. 2.5) を代入し、さらに (Ap. 2.6)

とから

$$\begin{aligned} (\theta_{max} - \theta_{min}) \cdot B - (\theta_{norm} - \theta_{min}) \cdot B^{1 - \frac{p \ln}{\theta_{inf}}} \\ - (\theta_{max} - \theta_{norm}) = 0 \quad (Ap. 2.8) \end{aligned}$$

この式をニュートンラプソン法にて、 B について解き、

その解を (Ap. 2.6) に代入すれば

$$A = (\theta_{max} - \theta_{min})(1+B) \quad (Ap. 2.9)$$

よって (Ap. 2.8), (Ap. 2.9), (Ap. 2.5), (Ap. 2.2)

より

A, B, C, D は決められる。